



# Synthèses et analyses conformationnelles de macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques contenant des atomes d'azote chirogéniques

Philippe Huez

## ► To cite this version:

Philippe Huez. Synthèses et analyses conformationnelles de macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques contenant des atomes d'azote chirogéniques. Autre. Université de Rennes, 2014. Français. NNT : 2014REN1S072 . tel-01135858

**HAL Id: tel-01135858**

**<https://theses.hal.science/tel-01135858>**

Submitted on 26 Mar 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

pour le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*Mention : Chimie*

**Ecole doctorale Sciences de la Matière**

présentée par

**Philippe Huez**

préparée à l'unité de recherche UMR 6226  
Sciences Chimiques de Rennes  
UFR Sciences et Propriétés de la Matière

---

**Synthèses et  
analyses  
conformationnelles  
de macrocycles  
aza- $\beta^3$ -peptidiques  
contenant des  
atomes d'azote  
chirogéniques**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 23 octobre 2014**

devant le jury composé de :

**Brigitte JAMART**

Professeur des Universités –Nancy / *rapporteur*

**Claude TAILLEFUMIER**

Professeur des Universités –Clermont-Ferrand /  
*rapporteur*

**Jean-Pierre HURVOIS**

Professeur des Universités –Rennes1 / *examineur*

**Sylvain COLLET**

Maître de conférence –Nantes / *examineur*

**Philippe LE GREL**

Maître de conférence –Rennes1/ *directeur de thèse*

**Barbara LE GREL**

Maître de conférence –Rennes1 / *co-directeur de  
thèse*

# Remerciements

Je remercie M. Jean-Luc Adam, directeur de l'UMR-CNRS 6226 Institut des Sciences Chimiques de Rennes, et M. Gérard Simonneaux, responsable de l'équipe Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant, pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire pendant ma thèse.

J'exprime mes remerciements aux membres du jury, Brigitte Jamart et Claude Taillefumier pour avoir accepté de rapporter ce manuscrit ainsi que Sylvain Collet et Jean-Pierre Hurvois pour avoir examiné ce travail.

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde gratitude et ma sincère amitié à Philippe et Barbara Le Grel pour m'avoir encadré (et supporté) depuis mon stage de master jusqu'à la fin de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos conseils qui ont permis de mener ce projet à terme et pour tout ce que j'ai appris tant sur le plan humain que sur le plan professionnel. Merci pour m'avoir soutenu et motivé tout au long de ces six années et pour tous ces bons moments passés en votre compagnie, nos discussions vont me manquer.

Merci à Loïc Lemiègre pour avoir consacré de son temps à ce travail.

Merci à Jean-Luc, Gille et Marie-Christine pour ces sympathiques séances de TP de chimie organique à l'IUT.

Un grand merci à "chef" Clémence Mocquet qui a guidé mes premiers pas dans la synthèse d'aza- $\beta^3$ -peptides et à tous les stagiaires qui ont participé à ce projet, Romain Veillard, Katerina Asprogenidi et Jordan Le Bihan. Merci également à aux ex-thésards Shoukri, Cyrile et Antoine et aux thésards Gérald et Benoît pour toutes ces discussions de couloir autour de la chimie.

Je tiens à remercier les pros des cristaux Michel Potel et Thierry Roisnel pour toutes ces structures cristallines qui ont été particulièrement utiles.

Je souhaite également féliciter tous mes colocs, Antoine, Jeff, Caro, Claire, Cam, Gatou, Gégé, Beubeu, Nat et Juju, pour avoir tenu le coup durant cette période.

Merci aux Affreux, Momo et Juju, Charly et Tip, Geo et Marion, Bapt et Moute, Gui et Claire, Cam et Pierro, Tom et Julie, BenCohen et Perche et aux Rennais Ella, Eric, Julien, Manu, Fan, Fred, Nolwenn, Maud pour toutes ces années d'amitiés. Merci aux Lannionais pour les tournois de palet et les bonnes soirées qui suivent.

Un grand merci à ma famille pour leur soutien moral et pour les repas du dimanche où l'on n'a presque pas parlé de thèse.

J'en oublie surement mais merci à tous pour avoir été présent tout au long ou à différents moments de ma thèse.



<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 : Bibliographie sur l'inversion pyramidale de l'atome d'azote et présentation des travaux effectués sur les aza-<math>\beta^3</math>-peptides et leurs macrocycles .....</b>	<b>2</b>
L'inversion pyramidale de l'atome d'azote .....	2
Méthodes usuelles pour la détermination de la barrière d'inversion pyramidale. ....	4
Atomes d'azote chiraux et facteurs régissant leurs vitesses d'inversion .....	7
L'encombrement stérique .....	10
La résonance.....	10
La répulsion électronique .....	11
La quaternarisation de l'atome d'azote .....	17
Présentation des aza- $\beta^3$ -peptides et de leurs macrocycles .....	21
<b>CHAPITRE 2 : Influence de l'encombrement stérique des chaînes latérales sur la vitesse d'interconversion de macrocycles aza-<math>\beta^3</math>-tétrapeptides et aza-<math>\beta^3</math>-hexapeptides. ....</b>	<b>41</b>
Introduction .....	41
Synthèse de monomères stériquement encombrés .....	44
Utilisation d'unités encombrées pour la synthèse de macrocycles cibles .....	47
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> -OMe 31 .....	48
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> -OMe 36 .....	49
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu) <sub>4</sub> -OMe 41 .....	50
Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> -OMe 48 .....	53
Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>6</sub> -OMe 56 .....	54
Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> -OMe 62.....	56
Synthèse des macrocycles cibles .....	58
Etude de la conformation de ces nouveaux modèles de cyclotétramères et cyclohexamères aza- $\beta^3$ -peptides encombrés .....	66
Etude de l'impact de l'encombrement stérique sur la vitesse d'inversion des macrocycles synthétisés via l'évolution des spectres RMN du proton en fonction de la température.....	77
Influence de la présence d'un solvant protique. ....	79
Expériences réalisées en présence d'eau lourde (milieu hétérogène). ....	81
Expérience d'échange dans le mélange CD <sub>3</sub> OD/CDCl <sub>3</sub> .....	90
Conclusion.....	94
<b>CHAPITRE 3 : Influence d'un centre de chiralité exocyclique sur la chiralité de la structure secondaire du squelette. ....</b>	<b>95</b>
Introduction .....	95
Introduction d'éléments d'asymétrie exocycliques par post-modification d'aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides. ....	101

## Sommaire

Synthèse des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me)-OBn 82 et Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu)-OBn 83 .....	105
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CONH(S)MePh- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 79.....	107
<b>Obtention de l'unité énantiopure Boc-aza-<math>\beta^3</math>-((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn 93 .....</b>	<b>111</b>
Synthèse du monomères Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me)-OBn 93.....	112
Synthèse et purification du cyclohexamères aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 95.....	113
Etude du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 95 .....	115
Synthèse et purification du cyclohexamères aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 103 .....	117
Etude du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 103 .....	121
<b>Conclusion.....</b>	<b>127</b>
<b>CHAPITRE 4 : Synthèse et étude de la dynamique conformationnelle de pseudopeptides à 8 chaînons incluant le motif hydrazide. ....</b>	<b>128</b>
Introduction .....	128
Synthèse d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères. ....	129
Etude conformationnelle des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides .....	129
Synthèse et étude de cyclooctanes isomères des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides .....	144
Conclusion.....	156
<b>Conclusions générales .....</b>	<b>158</b>
<b>CHAPITRE 5 : Partie Expérimentale.....</b>	<b>159</b>
Abréviations .....	159
<b>Matériel, appareillage .....</b>	<b>159</b>
Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire.....	159
Spectroscopie de masse .....	160
Chromatographie .....	160
Points de fusion .....	160
Spectroscopie Infra Rouge .....	160
<b>Réactions Usuelles .....</b>	<b>161</b>
Réaction de saponification : .....	161
Réaction de protonolyse : .....	161
Réaction d'hydrogénation catalytique : .....	162
Réaction d'inversion de protection (sur monomère uniquement) : .....	162
Réaction de couplage peptidique.....	163
Réaction de cyclisation.....	164
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH 8 .....	165
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe 9 .....	167
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>i</sup> Pr)-OMe 10.....	168
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu)-OMe 11 .....	169
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me)-OBn 82 .....	170
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu)-OBn 83.....	171
Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me)-OBn 93 .....	172
Synthèse du monomère Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ (Bn)-OH 108 .....	173
Synthèse du monomère Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ (MePh)-OH 109 .....	175

<b>Synthèse du tétramère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> 20.....</b>	<b>178</b>
<b>Synthèse du tétramère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> 21 .....</b>	<b>181</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr)-OMe 33 .....	182
Synthèse du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> 21 .....	183
<b>Synthèse du tétramère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> 22.....</b>	<b>187</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -OMe 38 .....	187
Synthèse du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu) <sub>4</sub> 22.....	188
<b>Synthèse de l'hexamère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> 23.....</b>	<b>191</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn)-OMe 43 .....	192
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>2</sub> -OMe 46 .....	192
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> 23 .....	194
<b>Synthèse de l'hexamère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(cHex)<sub>6</sub> 24 .....</b>	<b>197</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>2</sub> -OMe 51 .....	198
Synthèse du trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>3</sub> -OMe 53.....	199
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>6</sub> 24 .....	199
<b>Synthèse de l'hexamère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 25 .....</b>	<b>204</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu)-OMe 57.....	205
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -OMe 60 .....	205
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 25.....	207
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-(iso(S)MeBn-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 78.....</b>	<b>211</b>
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 81 .....</b>	<b>214</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu)-OBn 87 .....	215
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -OBn 90 .....	216
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 81 .....	217
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 80.....</b>	<b>219</b>
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-(CH<sub>2</sub>CONH(S)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 79 .....</b>	<b>221</b>
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 .....</b>	<b>222</b>
Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu)-OBn 97.....	223
Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> -OBn 100 .....	223
Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCO <sub>2</sub> Me- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> 95.....	224
<b>Synthèse du cyclohexamères aza-<math>\beta^3</math>-((S)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 103 .....</b>	<b>227</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(cHex)<sub>2</sub> 104.....</b>	<b>229</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(Bn)<sub>2</sub> 105.....</b>	<b>230</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>t</sup>Bu-Bn) 106.....</b>	<b>232</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub> 107.....</b>	<b>234</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(Bn-N(Me)Bn) 116.....</b>	<b>236</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(N(Me)Bn)<sub>2</sub> 117 .....</b>	<b>239</b>
<b>Synthèse du dimère cyclique aza-<math>\beta^3</math>-(Bn-N(Me)<math>\alpha</math>MePh) 118.....</b>	<b>242</b>
<b>Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione 127 (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H) .....</b>	<b>245</b>
<b>Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione 128 (R<sub>1</sub>=Me;R<sub>2</sub>=H) .....</b>	<b>250</b>
<b>Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione 129 (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me).....</b>	<b>252</b>
<b>Références Bibliographiques .....</b>	<b>255</b>

# **Introduction**

## Introduction

Le travail présenté dans ce mémoire décrit la synthèse et l'analyse structurale de macrocycles pseudopeptidiques construits à partir d'unités aza- $\beta^3$ -aminoacides où la chaîne latérale est portée par un atome d'azote asymétrique. Les macrocycles de cette famille à 16 ou 24 chaînons présentent des propriétés de structuration intramoléculaire par liaison hydrogène qui réduisent considérablement leur degré de liberté en dépit de la taille importante du cycle, à tel point que l'inversion pyramidale de l'atome d'azote (IPA), généralement très rapide à température ambiante, y est fortement ralentie. Ce phénomène rare, puisque jusqu'ici seuls les petits cycles de 3 à 5 chaînons permettaient de l'observer, justifie l'étude approfondie de ces macrocycles afin de déterminer les paramètres qui le gouvernent et d'en cerner les limites.

Le mémoire est divisé en quatre parties. Tout d'abord, une partie bibliographique consacrée au phénomène d'inversion pyramidale de l'atome d'azote, aux méthodes de détermination de la barrière d'activation  $\Delta G^\ddagger$  associée à ce phénomène, et la description des molécules où l'IPA est fortement ou totalement inhibée, ceci depuis les premières aziridines dans les années cinquante jusqu'aux molécules plus récentes.

Un second chapitre est consacré à la modulation de la barrière d'activation  $\Delta G^\ddagger$  dans les aza- $\beta^3$ -cyclotétrapeptides et les aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides en rapport avec l'encombrement stérique apportée par les chaînes latérales. Des expériences d'échanges H/D complémentaires ont été réalisées pour corréler l'évolution de cette barrière avec les différences structurales fines observées entre les séries tétramères et hexamères, aussi bien en solution qu'à l'état solide.

Le chapitre trois est consacré à l'étude du transfert de chiralité depuis les chaînes latérales vers les atomes d'azote stéréogènes contenus dans le squelette des macrocycles aza- $\beta^3$ -cyclopeptidiques. Les paramètres qui gouvernent l'efficacité de ce transfert y sont discutés.

Enfin, un dernier chapitre est consacré à la synthèse et l'étude structurale de deux familles isomères de cycles de taille beaucoup plus réduite (8 chaînons), bâtis là encore à partir d'unité aza- $\beta^3$ -aminoacides. La conformation de leurs squelettes a été déterminée. Bien qu'ils ne présentent pas le phénomène d'autostructuration par liaison hydrogène caractéristique des homologues supérieurs, la barrière  $\Delta G^\ddagger$  peut y être élevée à un niveau important, par la modulation de la nature des chaînes latérales, démontrant là aussi l'intérêt de ces nouveaux composés dans le domaine de la chiralité de l'azote.

**CHAPITRE 1 : Bibliographie sur l'inversion  
pyramidale de l'atome d'azote et présentation  
des travaux effectués sur les aza- $\beta^3$ -peptides  
et leurs macrocycles**

## L'inversion pyramidale de l'atome d'azote

Le plus souvent, l'atome d'azote tricoordiné est de géométrie pyramidale ( $sp^3$ ) à l'état fondamental. La molécule existe alors sous la forme de deux invertomères, interconvertibles à travers la ré-hybridation transitoire de l'état pyramidal en état trigonal ( $sp^2$ ) plan (figure 1). Ce phénomène est désigné comme l'inversion pyramidale. Il est commun aux éléments chimiques du groupe V possédant une couche de valence à 3 électrons. Les deux invertomères sont images l'un de l'autre et forment un couple d'énantiomères si  $a \neq b \neq c$  (ou diastéréoisomères si au moins l'un des substituants présente un élément de chiralité).

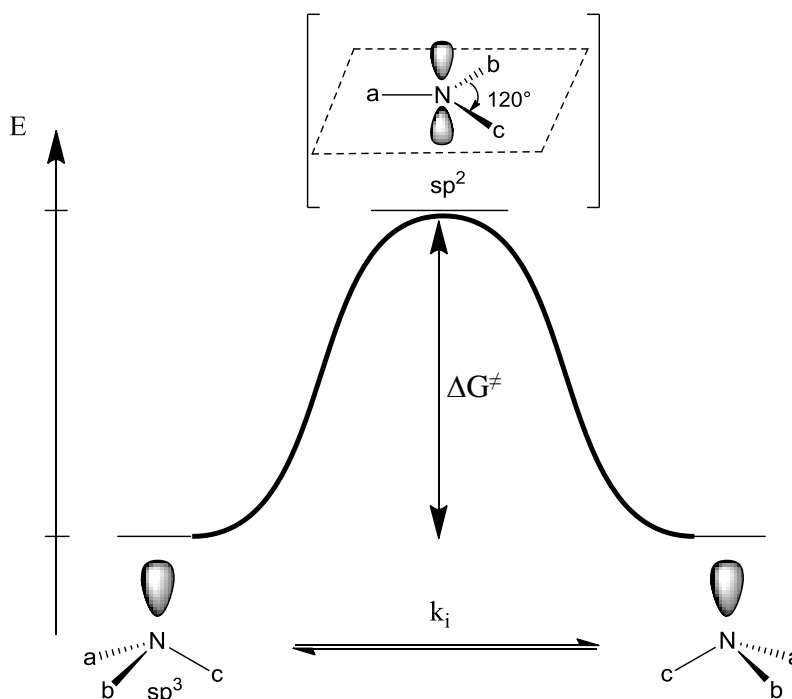


Figure 1 : Mécanisme d'inversion pyramidale de l'atome d'azote

La vitesse de ce processus d'inversion ( $k_i$ ) est directement reliée à l'énergie ( $\Delta G^\ddagger$ ) nécessaire pour passer de l'état fondamental hybridé  $sp^3$  à son état de transition d'hybridation  $sp^2$ . Si la barrière  $\Delta G^\ddagger$  est élevée, la vitesse d'inversion est lente. Pour isoler deux invertomères, il est nécessaire que cette barrière atteigne au moins 100kJ/mol ce qui correspond à un  $k_i$  de  $5.10^{-5}s^{-1}$  soit environ une inversion toutes les 5h30min à température ambiante. Le tableau 1 ci-après donne un repère temporel du nombre d'inversion par unité de temps en fonction de l'énergie d'activation.

$\Delta G^\ddagger$	73kJ/mol	97kJ/mol	100kJ/mol	103kJ/mol	133kJ/mol
$k_i$	$1.s^{-1}$	$10^{-4}.s^{-1}$	$5.10^{-5}.s^{-1}$	$10^{-5}.s^{-1}$	$10^{-10}.s^{-1}$
<b>1 inversion en</b>	1 seconde	3 heures	5.5 heures	1 jour	2.5 siècles

Tableau 1

A travers les valeurs  $\Delta G^\ddagger$  calculées pour les molécules  $NH_3$ ,  $PH_3$ , et  $AsH_3$ , on constate qu'à substitution identique, la valeur  $\Delta G^\ddagger$  croît avec la taille de l'élément considéré (Tableau 2). Il apparaît que contrairement aux autres éléments de son groupe, l'atome d'azote possède une barrière d'inversion particulièrement basse. La valeur expérimentale de  $\Delta G^\ddagger$  pour la molécule d'ammoniac s'avère d'ailleurs deux fois plus faible que celle calculée, et correspond à  $4.2 \cdot 10^{11}$  inversions par seconde à température ambiante.

<b>XR<sub>3</sub></b>	NH <sub>3</sub>	PH <sub>3</sub>	AsH <sub>3</sub>
<b><math>\Delta G^\ddagger</math> (kJ/mol)</b>	23	113	142

Tableau 2 : Barrières d'inversion calculées pour des éléments tricoordinés du groupe V.<sup>1</sup>

Le remplacement des atomes d'hydrogène de l'ammoniac par des chaînes plus lourdes ralentit la vitesse d'inversion de quelques ordres de grandeurs, mais des phénomènes d'encombrement stériques entre substituants a, b et c peuvent par ailleurs entraîner un aplatissement de l'état fondamental pyramidal qui diminue le gap d'énergie vers l'état  $sp^2$ . Ceci est observé quand plusieurs chaînes volumineuses sont portées par l'atome d'azote. Ainsi des composés de type  $NX_3$  tels que la triisopropylamine<sup>2</sup>, la perfluorotriméthylamine<sup>3</sup> ou encore la trisilylamine<sup>4</sup>, possèdent des angles X-N-X ( $\alpha$ ) proches de  $120^\circ$  c'est-à-dire un état fondamental d'hybridation  $sp^2$  donnant à ces structures une géométrie quasi planaire comme illustré sur la figure 2.

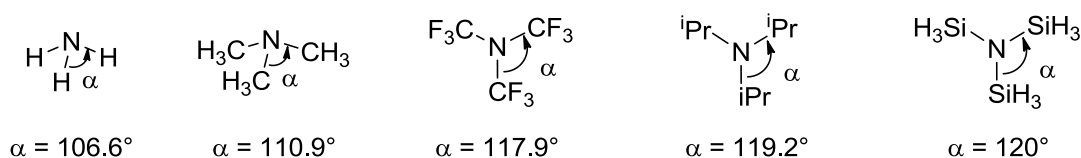


Figure 2

<sup>1</sup> Ralph, E.; Weston, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2645–2648.

<sup>2</sup> Bock, H.; Göbel, I.; Havlas, Z. *Angew. Chem.* **1991**, 50, 1989–1992.

<sup>3</sup> Bürger, H.; Niepel, H.; Pawelke, G.; Oberhammer, H. *J. Mol. Struct.* **1979**, 54, 159–174.

<sup>4</sup> Anderson, D.; Rankin, D.; Robertson, H. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1990**, 161–164.



L'existence de valeurs  $\Delta G^\ddagger$  particulièrement faibles dans le cas des dérivés de l'azote signifie que séparer les énantiomères liés à la présence d'un centre chiral azoté tri-coordiné est un vrai challenge. Cette situation frustrante a suscité de nombreux travaux de recherche dans l'espoir d'identifier des paramètres moléculaires susceptibles de ralentir la vitesse d'inversion pyramidale de cet élément.

Avant de décrire les grandes étapes de cette recherche qui s'est étalée sur plusieurs décennies à partir des années 40, il est utile de connaître l'évolution des méthodes utilisables pour déterminer la valeur de  $\Delta G^\ddagger$ , qui a accompagné les progrès réalisés vers cet objectif.

### ***Méthodes usuelles pour la détermination de la barrière d'inversion pyramidale.***

Diverses méthodes de calculs théoriques peuvent être mises en jeu pour évaluer les valeurs de  $\Delta G^\ddagger$ . Elles sont limitées aux modèles moléculaires simples pour des raisons de temps de calcul et doivent être corroborées par des mesures physiques pour les conforter ou corriger leurs prévisions. Ainsi, la valeur calculée  $\Delta G^\ddagger$  pour l'ammoniac est le double de la valeur expérimentale comme signalé précédemment. De même, nous verrons plus loin que les premières estimations théoriques des valeurs  $\Delta G^\ddagger$  pour les aziridines étaient surestimées, même si elles ont permis d'initier des travaux décisifs dans l'objectif d'abaisser sensiblement la vitesse d'inversion pyramidale de l'atome d'azote.

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire dynamique (RMN-D) a été historiquement le premier moyen utilisé pour accéder aux valeurs des barrières d'inversion avec une précision correcte. La méthode consiste à enregistrer des spectres RMN  $^1\text{H}$  d'un échantillon à différentes températures. L'étude du profil de ces spectres permettra de calculer la vitesse d'inversion  $k_i$  et l'énergie d'activation  $\Delta G^\ddagger$ . Pour illustrer clairement cette méthode nous prendrons pour exemple l'aziridine ci- dessous.

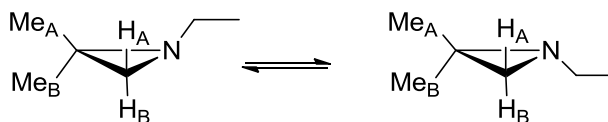


Figure 3

L'inversion pyramidale de l'atome d'azote dans ce composé revient à faire passer la chaîne éthyle d'un côté à l'autre du plan du cycle. A chaque inversion, l'environnement chimique change pour chacun des substituants  $\text{Me}_A$  et  $\text{Me}_B$  d'une part et  $\text{H}_A$  et  $\text{H}_B$  d'autre part. Si la vitesse d'inversion est rapide, par rapport à l'échelle de temps de la RMN, cette différence d'environnement chimique ne s'observera pas. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre alors un singulet pour les méthyles  $\text{Me}_A$  et  $\text{Me}_B$  et un singulet pour les protons  $\text{H}_A$  et  $\text{H}_B$ . En revanche lorsque la vitesse d'inversion devient suffisamment lente cette différence s'exprime lors de l'analyse RMN  $^1\text{H}$ . Chacun des méthyles  $\text{Me}_A$  et  $\text{Me}_B$  donnera son propre singulet, tandis que les protons  $\text{H}_A$  et  $\text{H}_B$  donneront chacun un doublet puisqu'ils sont couplés entre eux. Entre ces deux situations limites, l'allure du spectre RMN variera selon les deux profils généraux représentés figure 4. Le profil de gauche représente l'évolution des systèmes de spin de protons non couplés ce qui correspond au cas des groupements  $\text{Me}_A$  et  $\text{Me}_B$ . Le profil de droite quant à lui traduit ce que l'on observera pour des protons couplés tels que  $\text{H}_A$  et  $\text{H}_B$ . La figure 4 permet suivre l'évolution de chaque système lorsque la température augmente. Accroître la température revient à augmenter la vitesse d'inversion de la molécule. Lorsque l'on se rapproche de la température de coalescence  $T_c$  les signaux s'élargissent et convergent l'un vers l'autre jusqu'à fusionner.  $T_c$  est la température à partir de laquelle on ne peut plus distinguer les systèmes de spin. A partir de cette température de coalescence et de formules empiriques, la vitesse et l'énergie de la barrière d'inversion sont calculées avec une erreur de 1 à 2 kJ/mol due à l'incertitude de lecture de la température de coalescence de 5 à 10K (figure 4). Lorsque plusieurs systèmes coalescents sont exploitables pour un composé, il faut utiliser celui avec le plus grand  $\Delta\nu$ , puisqu'il a été montré que l'incertitude sur la mesure de  $T_c$  en est réduite. L'utilisation de la RMN  $^1\text{H}$  dynamique pour la détermination des valeurs de  $\Delta G^\ddagger$  est limitée à des valeurs allant jusqu'à environ 85 kJ/mol.

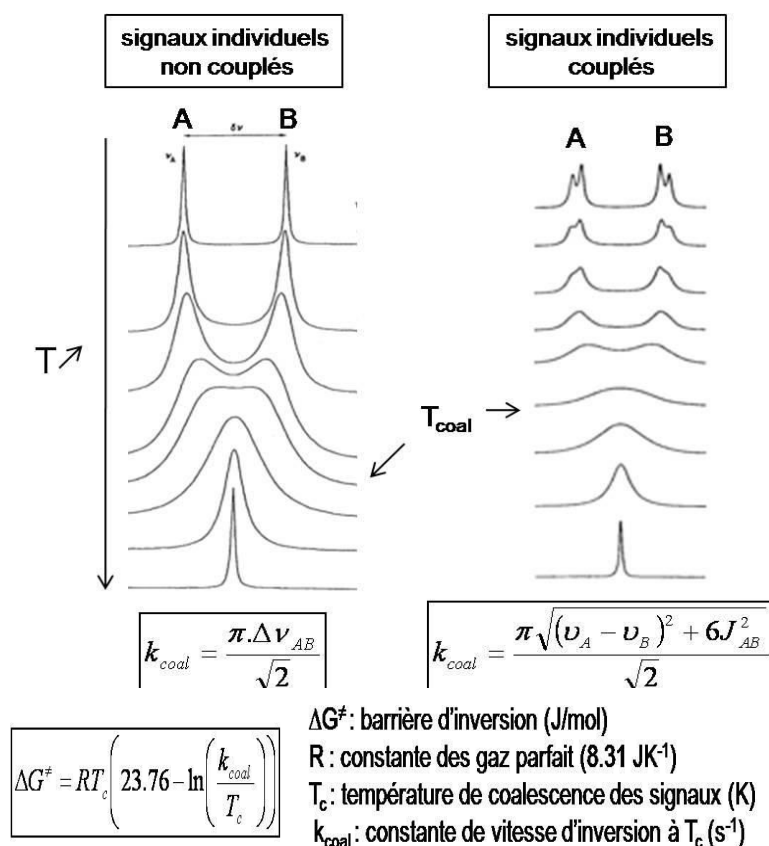


Figure 4 : Détermination de la constante de vitesse d'inversion et de la barrière d'inversion.

La cinétique de l'inversion peut également être étudiée à partir d'un stéréoisomère pur avec lequel il est possible de suivre la vitesse d'énantiomérisation ou de diastéréoisomérisation au cours du temps.

Plus récemment, il a été montré qu'il était également possible d'accéder à la barrière d'inversion à partir d'un mélange racémique en mettant en jeu une méthode de chromatographie dynamique énantiosélective.<sup>5,6</sup> Le principe de cette technique, qui nécessite un appareillage spécifique mais permet de travailler à partir de très faibles quantités de matière, est de passer le mélange sur une colonne chirale en faisant varier la température de celle-ci. En mesurant la largeur à mi-hauteur des pics, correspondant chacun à un des énantiomères, ainsi que l'écart entre ces pics, on accède par le calcul aux paramètres cinétiques du processus de racémisation. Cet appareillage permet également de procéder à des simulations grâce à l'intégration de profils expérimentaux caractéristiques. Les résultats théoriques obtenus ont une précision remarquable lorsqu'on les compare aux résultats expérimentaux (figure 5).

<sup>5</sup> Trapp, O.; Schurig, V. *Chirality* **2002**, *14*, 465–470.

<sup>6</sup> Trapp, O.; Schurig, V.; Kostyanovsky, R. G. *Chemistry* **2004**, *10*, 951–957.

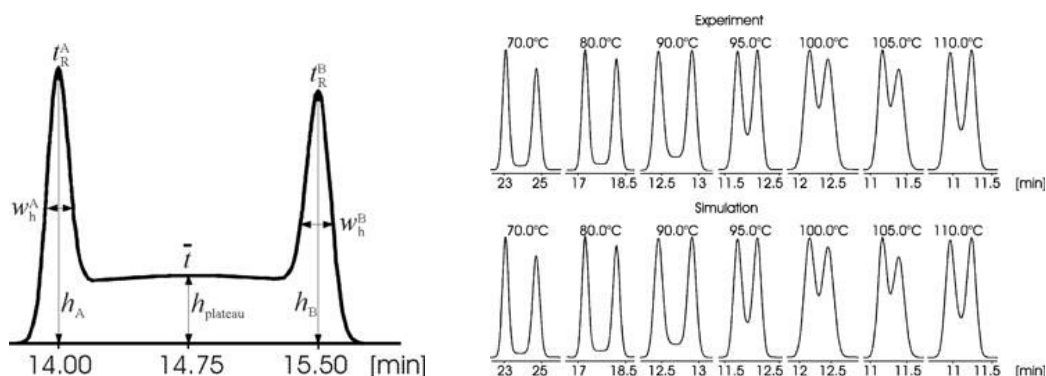


Figure 5 : Chromatogrammes obtenus par chromatographie gazeuse dynamique énantiosélective en fonction de la température, comparaison avec le profil théorique.

### Atomes d'azote chiraux et facteurs régissant leurs vitesses d'inversion

La possibilité qu'un atome d'azote trivalent soit chiral a été émise par Hantzsch et Werner en 1890<sup>7</sup>, mais en 1924<sup>8</sup> Meisenheimer souligna l'impossibilité de séparer des énantiomères reposant sur un azote asymétrique à cause de la vitesse d'inversion pyramidale particulièrement élevée de cet élément. Dans les années 1940, des chimistes et des théoriciens ont entrevu l'opportunité de ralentir significativement la vitesse d'inversion d'un atome d'azote en le positionnant dans une aziridine, composé à trois chaînons caractérisé par une très forte tension de cycle.<sup>9,10,11</sup> En effet l'énergie nécessaire à l'augmentation de l'angle de liaison de 109° à l'état fondamental  $sp^3$  à 120°, lors de la ré-hybridation à l'état trigonal plan  $sp^2$ , pourrait porter la barrière de transition  $\Delta G^\ddagger$  à un niveau tel que la séparation d'énantiomères deviendrait possible (figure 6). Les calculs de Kincaid and Henriques prévoyaient un  $\Delta G^\ddagger > 100 \text{ kJ/mol}$  pour la N-méthylaziridine ( $R=Me$ ), prédiction qui s'avérera surévaluée d'une vingtaine de kJ/mol quelques années plus tard.<sup>12,13</sup>

<sup>7</sup> Hantzsch, A.; Werner, A. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1243–1253.

<sup>8</sup> Meisenheimer, Jakob; Angermann, Luise; Finn, Oskar; Vieweg, E. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1744–1759.

<sup>9</sup> Meisenheimer, J.; Chou, L.-H. *Liebigs Ann* **1939**, 539, 70–77.

<sup>10</sup> Mole, J. D. C.; Turner, E. E. *Chem. Ind.* **1939**, 58, 582.

<sup>11</sup> Adams, R.; Cairns, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 127, 2464–2467.

<sup>12</sup> Kincaid, J. F.; Henriques Jr, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 313, 1474–1477.

<sup>13</sup> Bottini, A.; Roberts, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5203–5208.

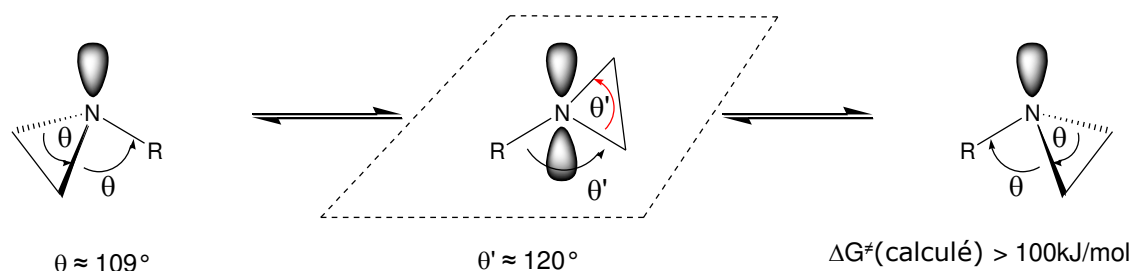


Figure 6 : Contrainte angulaire lors du passage à l'état de transition plan

En effet, Bottini et Roberts réussirent les premiers à calculer le  $\Delta G^\ddagger$  de la N-éthylaziridine via la spectroscopie en RMN dynamique du proton.<sup>14</sup> La figure 7 montre les spectres RMN  $^1\text{H}$  originaux, obtenus à 40MHz, à partir desquels ils ont pu estimer une température de coalescence d'environ 110°C correspondant à une énergie d'activation de 80kJ/mol, soit une vitesse d'inversion de 60s<sup>-1</sup> à 110°C.

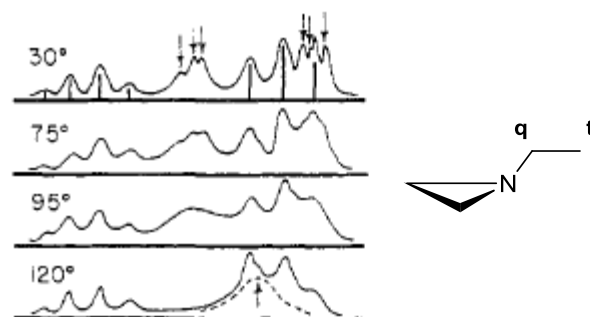


Figure 7 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  à 40MHz de la N-éthylaziridine à différentes températures. Les barres verticales indiquent les positions du triplet et du quadruplet de la chaîne éthyle. Les flèches désignent le système AA'BB' des protons du cycle.

Même si la barrière d'inversion s'avère plus faible qu'imaginée, cette première expérience a confirmé la réalité de l'influence de la tension de cycle et elle a suscité la synthèse d'autres modèles d'aziridines entre 1956 et 1964.

Diverses aziridines alkylées ont été préparées à partir de  $\beta$ -amino-alcool et d'acide chlorosulfonique. L'intermédiaire sulfonate est ensuite traité avec de l'hydroxyde de potassium pour donner le composé souhaité.<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Bottini, A. T.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5126.

<sup>15</sup> Elderfield, R.; Hageman, H. *J. Org. Chem.* **1949**, 605–637.

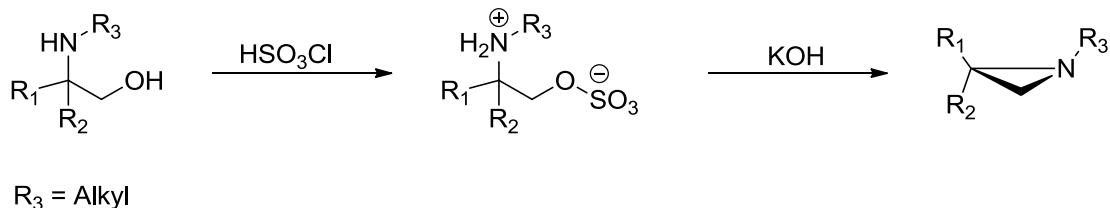


Schéma 1

Des aziridines N-arylées ont pu être obtenues par photolyse des triazolines correspondantes.<sup>16</sup>

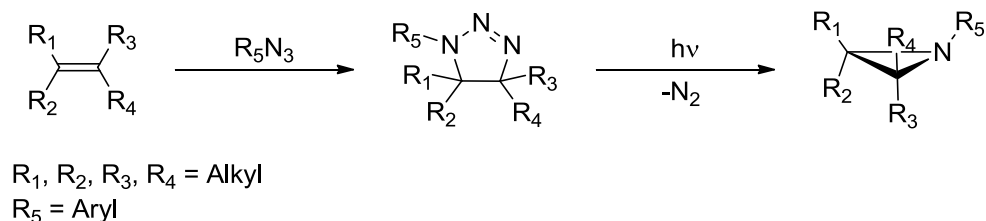


Schéma 2

Des 2-méthylène aziridines ont été obtenues par action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide sur une N-(2-haloallyl)éthylamine.<sup>17</sup>

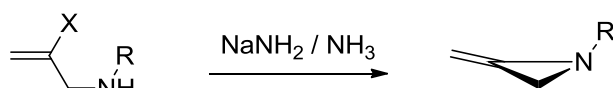


Schéma 3

Des aziridines N-halogénées ont été préparées par halogénéation de l'aziridine correspondante traitée par le N-halogénosuccinimide approprié.<sup>18</sup>

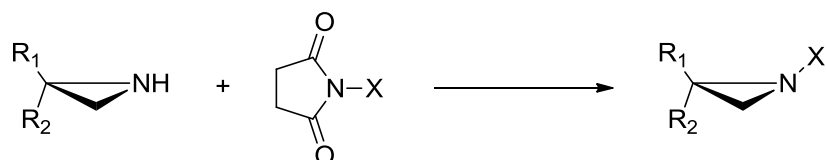


Schéma 4

L'obtention d'aziridines diversement substituées a permis de mettre en évidence les relations structure/vitesse d'inversion de l'atome d'azote dans ces cycles à trois chaînons (tableau 3). Les différents paramètres structuraux qui modulent la vitesse d'inversion de l'atome d'azote au sein des aziridines peuvent être illustrés à partir des exemples répertoriés dans le tableau 3.

<sup>16</sup> Scheiner, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, 1153, 988–992.

<sup>17</sup> Bottini, A.; King, B.; Olsen, R. *J. Org. Chem.* **1963**, 5943, 109–111.

<sup>18</sup> Brois, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 508–509.

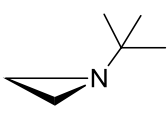

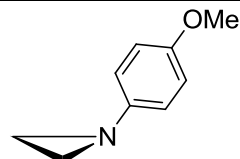
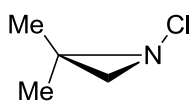
	 1- <i>tert</i> -butyl aziridine	 1-méthyl-2-méthylène aziridine	 1-(4-méthoxyphényl) aziridine	 2,2-diméthyl-N-chloroaziridine
$\Delta G^\ddagger$	Non calculée	27kJ/mol	52kJ/mol	88kJ/mol

Tableau 3

## L'encombrement stérique

De la même façon que pour les amines encombrées présentées en début de chapitre, l'encombrement stérique de l'atome d'azote d'une aziridine va affecter les angles de liaisons de l'état fondamental, modifiant son hybridation. Un encombrement important va aplanir la molécule. L'état fondamental sera donc déstabilisé au profit de l'état de transition abaissant par la même occasion l'énergie de la barrière d'inversion (figure 8). La présence de substituants sur les atomes de carbone du cycle va amplifier cet effet.

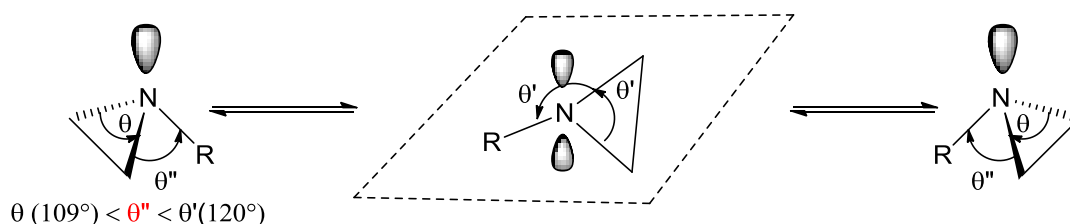


Figure 8 : Effet de l'encombrement stérique sur l'état fondamental pyramidal.

## La résonance

Lorsque la position 2 d'une aziridine est substituée par un méthylidène exocyclique, la ré-hybridation du doublet non liant de  $sp^3$  à  $p$  permet la délocalisation électronique intracyclique (figure 9). Cette délocalisation stabilise l'état de transition plan, ce qui provoque une augmentation de la vitesse d'inversion.<sup>19</sup>

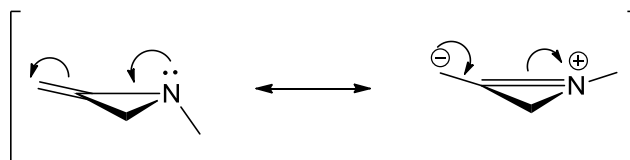


Figure 9 : Stabilisation de l'état de transition par résonance.

<sup>19</sup> Loewenstein, A.; Neumer, J. F.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3599–3601.

Un effet similaire a été observé par Andose, Lehn et *al.* lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement aryle.<sup>20</sup> Il est possible de moduler l'énergie d'activation en introduisant des substituants ayant des effets mésomère donneur ou attracteur en position para. Un effet mésomère donneur va enrichir le noyau aromatique et défavoriser la délocalisation, par conséquent augmenter l'énergie d'activation. Un effet opposé est observé dans le cas d'un substituant attracteur (figure 10).

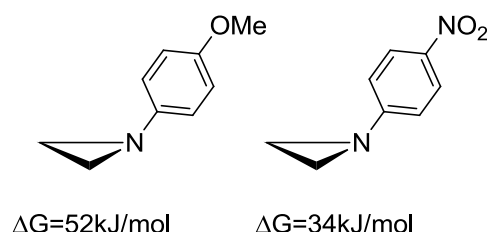


Figure 10 : Effet du substituant du groupement aryle sur l'énergie d'activation via la résonance.

## La répulsion électronique

Dans un premier temps les résultats obtenus par Bystrov *et al.* en 1965 sur la N-chloroaziridine (figure 11) semblaient montrer que l'inversion du centre chiral azoté était extrêmement rapide dans ce composé puisque la RMN de l'hydrogène montrait un singulet à température ambiante pour les méthylènes et que l'abaissement de la température ne permettait pas de différencier les deux protons au sein de ce groupe. Les calculs théoriques parallèlement effectués confortaient ces résultats puisqu'ils montraient que l'atome de chlore était responsable de la chute du  $\Delta G^\ddagger$ .<sup>21</sup> Bystrov et son équipe ont été induits en erreur par l'isochronie fortuite des protons géminaux. En effet, quelques années plus tard Brois a synthétisé la 2,2-diméthyl-N-chloroaziridine (figure 11) et a observé la non équivalence des protons méthyléniques à température ambiante. Une  $\Delta G^\ddagger$  de 88kJ/mol a été calculée par RMN dynamique pour cette molécule.<sup>22</sup>



Figure 11 : N-chloroaziridine et 2,2-diméthyl-N-chloroaziridine.

<sup>20</sup> Andose, J.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 4050–4056.

<sup>21</sup> Bystrov, V. F.; Kostyanovsky, R. G.; Pan'skin, O. A.; Stepanyants, A. U.; Yuzhakova, O. A. *Opt. i Spektrosk.* **1965**, 19, 217–228.

<sup>22</sup> Brois, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 506–508.



L'étude de ces N-chloroaziridines a finalement mis en évidence que la présence sur l'atome d'azote d'un hétéroatome possédant un ou plusieurs doublets libres entraîne une diminution très significative de la vitesse d'inversion. Le phénomène est interprété en considérant que lors du changement d'hybridation de l'atome d'azote la distance entre les doublets non-liants diminue ce qui accroît la répulsion électronique et entraîne la déstabilisation de l'état de transition, provoquant une augmentation de l'énergie de la barrière d'activation (figure 12).

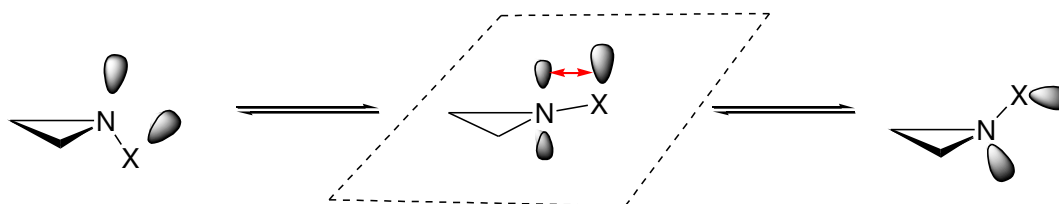


Figure 12 : Répulsion électronique entre les doublets non-liants défavorable à l'état de transition.

Le niveau d'élévation de la barrière d'énergie dépend du type de noyau substituant l'atome d'azote. Un groupe amino a sensiblement la même influence qu'un atome de chlore puisque Brois a mesuré un  $\Delta G^\ddagger$  de 92kJ/mol pour la N-aminoaziridine (figure 13).<sup>23</sup> Par contre, Kostyanovsky et *al.* ont observé qu'avec un atome d'oxygène ou de fluor les barrières mesurées deviennent très largement supérieures avec des valeurs de 121.6kJ/mol à 134.2kJ/mol (figure 13). La résolution des racémiques devient dès lors aisée à température ambiante.<sup>24,25</sup>

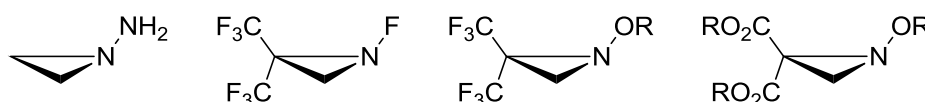


Figure 13 : Aziridines N-substituées par des atomes possédant un ou plusieurs doublet non-liant.

<sup>23</sup> Brois, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 57, 5997–6000.

<sup>24</sup> Kostyanovsky, R. G.; Korepin, A. G.; Galkin, P. V.; El'natanov, Y. I.; Kadorkina, G. K.; Chervin, I. I.; Kostyanovsky, V. R. *Mendeleev Commun.* **1995**, 5, 216–217.

<sup>25</sup> Kostyanovsky, R. G.; Kadorkina, G. K.; Kostyanovsky, V. R.; Shurig, V.; Trapp, O. *Angew. Chemie.* **2000**, 2938–2940.

La déstabilisation de l'état de transition provoquée par la présence d'un hétéroatome comme l'oxygène en  $\alpha$  de l'atome d'azote est si forte qu'il a même été possible de résoudre les énantiomères de plusieurs amines de types N-dialkoxyalkoxyamines et trialkoxyamines (figure 14).

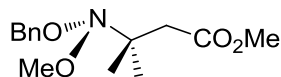


Figure 14 : Amine non cyclique présentant une barrière d'inversion élevée.

Pour les mêmes raisons et malgré l'absence de tension de cycle, la 1-2-oxazolidine représentée figure 15 dont l'atome d'azote est porteur d'un groupement méthoxy présente une barrière d'inversion pyramidale de 121kJ/mol.

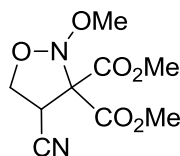


Figure 15

Cet effet majeur est également reproduit dans les oxaziridines où il se combine avec une tension de cycle importante. Les premières oxaziridines ont été synthétisées par l'équipe d'Emmons dès 1957 par oxydation des imines correspondantes (figure 16). Ces premières études ont révélé la grande réactivité de ces hétérocycles tendus et en particulier la faiblesse de la liaison N-O dont l'atome d'azote s'avère fortement électrophile.<sup>26</sup>

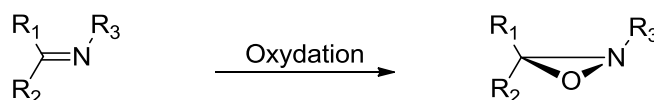


Schéma 5

Cette réactivité sera d'ailleurs exploitée à la fin des années 90 par Collet et son équipe pour préparer des acides  $\alpha$ -hydrazinoacétiques optiquement purs à partir des  $\alpha$ -aminoacides correspondants (figure 16).<sup>27</sup>

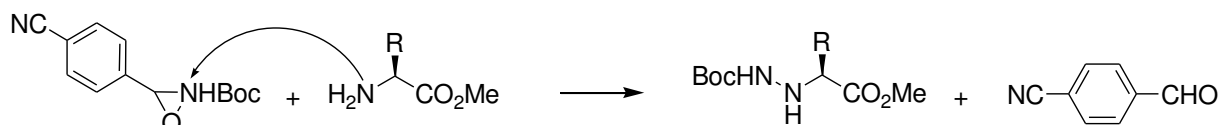


Figure 16

<sup>26</sup> Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5739–5754.

<sup>27</sup> Vidal, J.; Hannachi, J.-C.; Hourdin, G.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845–8848.

Comme attendu les oxaziridines présentent une inhibition importante de l'inversion pyramidale de l'atome d'azote et en 1968 Boyd parvient le premier à isoler plusieurs oxaziridines optiquement actives (Tableau 4).<sup>28</sup>

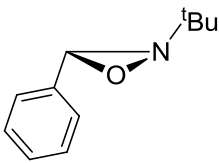
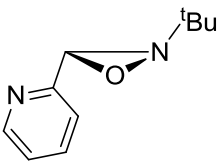
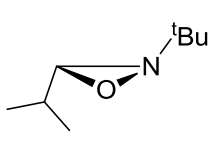
			
$[\alpha]_D^{22}$	-12.7	-4.3	-3.3

Tableau 4 : Différentes oxaziridines optiquement actives.

Comme pour les aziridines, un accroissement de l'encombrement stérique de l'hétérocycle réduit considérablement l'énergie de la barrière d'inversion. Ainsi, Montanari et *al.*<sup>29</sup> ont étudié les deux oxaziridines représentées sur la figure 17 et ils ont montré que la vitesse d'inversion est huit mille fois plus élevée pour l'aziridine N-substituée par un groupement tertibutyle comparée à son homologue N-méthylée.



Figure 17 : N-*tert*-butyl-diphényloxaziridine et N-méthyl-diphényloxaziridine.

Une dizaine d'années après la synthèse des premières oxaziridines, Mannschreck et *al.* se sont intéressés à une première série de diaziridines N,N-dialkylées (figure 18).

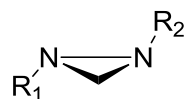


Figure 18: Le cycle diaziridine.

Leur étude par RMN  $^1\text{H}$  démontre que plusieurs d'entre elles ont un  $\Delta G^\ddagger > 88 \text{ kJ/mol}$  et que les substituants sur les atomes d'azote se positionnent en *trans*.<sup>30</sup> Ils ont préparé ensuite de nouveaux modèles, porteurs de substituants plus volumineux, dont les vitesses d'inversion sont plus faibles et permettent la séparation énantiomérique par chromatographie chirale à

<sup>28</sup> Boyd, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 43, 4561–4564.

<sup>29</sup> Montanari, F.; Moretti, I.; Torre, G. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, 1086–1087.

<sup>30</sup> Mannschreck, A ; Radeaglia, R ; Gründemann, E ; Ohme, R. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1778–1785.

température ambiante.<sup>31</sup> Ce travail a fait apparaître l'importance de l'encombrement stérique comme facteur de modulation de l'énergie d'activation de l'inversion pyramidale de l'azote (IPA) dans ces composés. L'encombrement stérique, qui réduit l'énergie de la barrière de transition dans le cas des aziridines et des oxaziridines, a un effet inverse dans le cas des diaziridines. Lors du passage à l'état de transition, les substituants portés par les atomes d'azote doivent se croiser dans le plan. L'état de transition s'en trouve d'autant plus défavorisé que la gêne stérique est importante (figure 19).

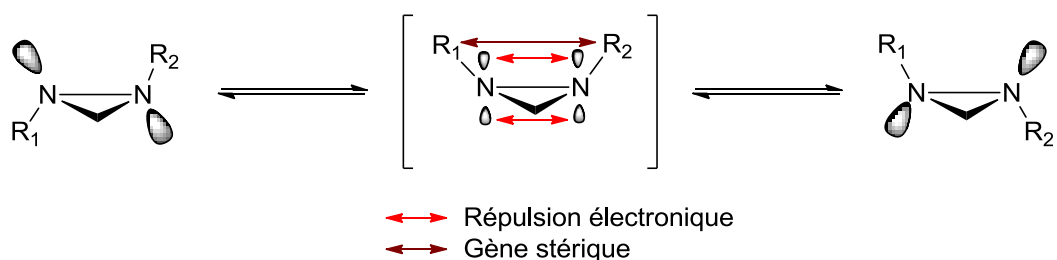


Figure 19 : Interactions électroniques et stériques lors de l'inversion des azotes dans les diaziridines.

Les diaziridines qui combinent tension de cycle, effet de substitution de l'azote par un hétéroatome et déstabilisation de l'état de transition par effet stérique se présentent comme les candidats idéaux pour élever l'énergie d'activation de l'IPA à des niveaux encore jamais atteints. Kostyanovsky et al.<sup>6</sup> poursuivront les travaux sur diaziridines N,N-dialkylées et détermineront par chromatographie énantiosélective en phase gazeuse des barrières  $\Delta G^\ddagger$  allant jusqu'à 136kJ/mol pour la N,N'-di-*ter*-butyldiaziridine (tableau 5).

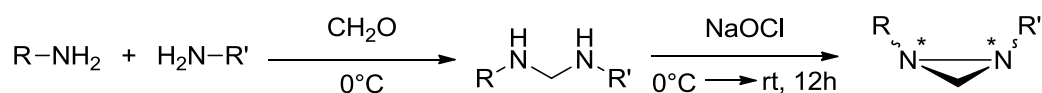


Schéma 6

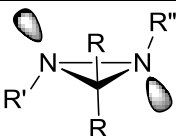
	R	R'	R''	$\Delta G^\ddagger$
	H	<sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	136kJ/mol
	H	<sup>n</sup> Bu	<sup>n</sup> Bu	124kJ/mol

Tableau 5 :  $\Delta G^\ddagger$  de deux diaziridines N,N-dialkylées.

Hall et Bigard ont réalisé l'étude de l'IPA sur une série de diazétidines N,N-disubstituées, dont la synthèse est résumée ci-dessous, pour apprécier l'effet de l'encombrement stérique croissant au niveau du fragment N-N dans un hétérocycle où la

<sup>31</sup> Häkli, H ; Mintas, M. ; Mannschreck, A. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2028–2035.

tension angulaire est moindre.<sup>32</sup> Les valeurs  $\Delta G^\ddagger$  calculées à partir des données expérimentales s'avèrent nettement inférieures à celles observées pour les diaziridines. L'énergie d'activation varie peu au long de la série puis fait un bond significatif (91kJ/mol) pour la 1,2-di-*tert*-butyldiazétidine (tableau 6).

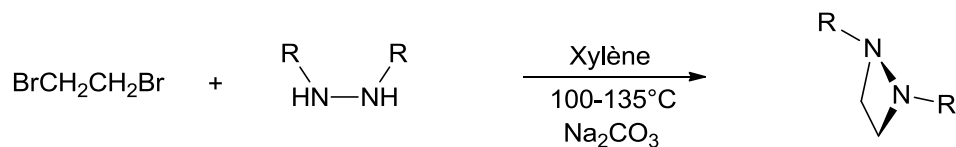


Schéma 7

$\Delta G^\ddagger$	$\approx 68.5\text{kJ/mol}$	$\approx 69\text{kJ/mol}$	$\approx 70\text{kJ/mol}$	$\approx 91\text{kJ/mol}$

Tableau 6 :  $\Delta G^\ddagger$  de quelques diazétidines N,N-dialkylées.

Les barrières d'inversion pour une série d'oxadiazolidines N,N-disubstituées portant des groupements identiques à ceux présents dans les diazétidines de Bigard et Hall ont été déterminées indépendamment par Katritzky<sup>33</sup> et par Kostyanovsky et Trapp. Pour ces composés a priori non tendus, les valeurs  $\Delta G^\ddagger$  évoluent de manière totalement différente par rapport aux diazétidines correspondantes (tableau 7). Pour les composés les moins encombrés, les barrières d'inversion augmentent progressivement avec l'encombrement mais restent inférieures à celles observées pour les diazétidines homologues. Puis, de manière étonnante, les barrières augmentent de façon plus importante pour atteindre 132kJ/mol dans le cas de la 1,3,4-di-*ter*-butyloxadiazolidine, une valeur du même niveau que celle mesurée pour la N,N-di-*ter* butyl-diaziridine.<sup>25</sup> Comme le suggèrent les travaux les plus récents d'Oliver Trapp, les barrières extrêmement élevées observées pour les diaziridines et les oxadiazolidines très encombrées pourraient être liées à un processus spécifique d'inversion de ces hétérocycles répondant à un mécanisme d'ouverture-fermeture de cycle (figure 20).<sup>34</sup>

<sup>32</sup> Hall, J.H. ; Bigard, W. S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2785–2788.

<sup>33</sup> Baker, V. J.; Katritzky, A. R.; Majoral, J-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 11, 1191-1193.

<sup>34</sup> Trapp, O.; Sahraoui, L.; Hofstadt, W.; Könen, W. *Chirality* **2010**, 291, 284–291.

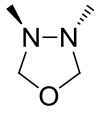
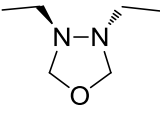
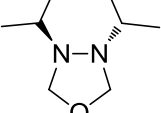
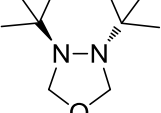
				
$\Delta G^\ddagger$	$\approx 44\text{kJ/mol}$	$\approx 50\text{kJ/mol}$	$\approx 81\text{kJ/mol}$	$\approx 132\text{kJ/mol}$

Tableau 7 :  $\Delta G^\ddagger$  de quelques Oxadiazolidines N,N-disubstituées.

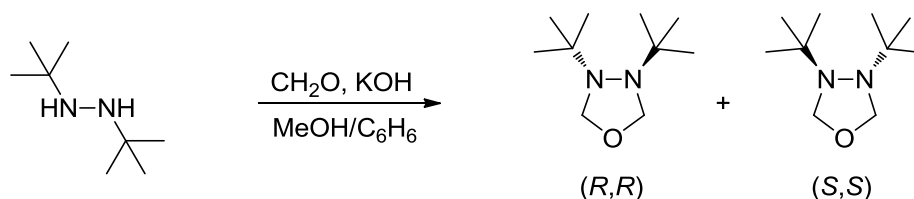


Schéma 8

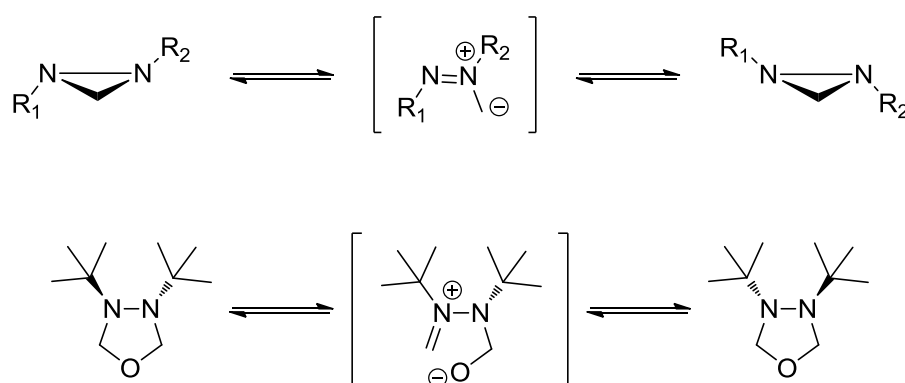


Figure 20 : Mécanisme d'interconversion par ouverture-fermeture de cycle.

## La quaternarisation de l'atome d'azote

Bottini et Roberts ont démontré que l'énergie d'activation de différentes N-méthyl-aziridines augmente en présence d'un solvant protique comme le méthanol en réponse à la quaternarisation transitoire de l'azote lorsqu'il interagit avec le solvant par liaison hydrogène.<sup>14</sup> Selon le même principe, l'inhibition de l'inversion pyramidale de l'azote par la quaternarisation d'une amine en milieu acide a été décrite par Saunders et Yamada<sup>35</sup> (figure 21). La vitesse d'inversion est ici dépendante de la concentration en acide dans le milieu.

<sup>35</sup> Saunders, M.; Yamada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3626.

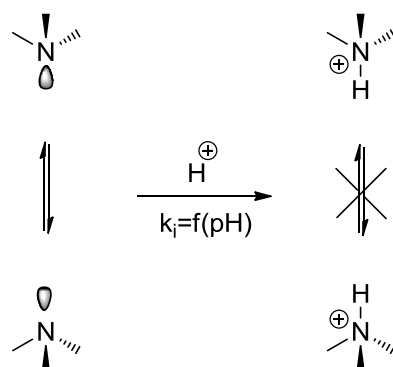


Figure 21 : Inhibition de l'inversion pyramidale de l'azote en milieu acide.

Ce principe a été exploité par Davies et *al.* qui ont montré qu'il est possible de moduler l'IPA en jouant sur l'état redox de l'aziridine représentée sur la figure 22. La réduction de la quinone en hydroquinone permet la "quaternarisation" de l'atome chiral par création d'une liaison hydrogène, via la formation d'un pseudocycle en C<sub>6</sub>. La vitesse d'inversion est alors ralentie avec un  $\Delta G^\ddagger$  mesuré de 78.2kJ/mol pour la forme réduite contre 66.5kJ/mol dans l'état oxydé.<sup>36</sup> La différence de l'ordre de 12kJ/mol est en bon accord avec l'énergie d'une liaison hydrogène standard.

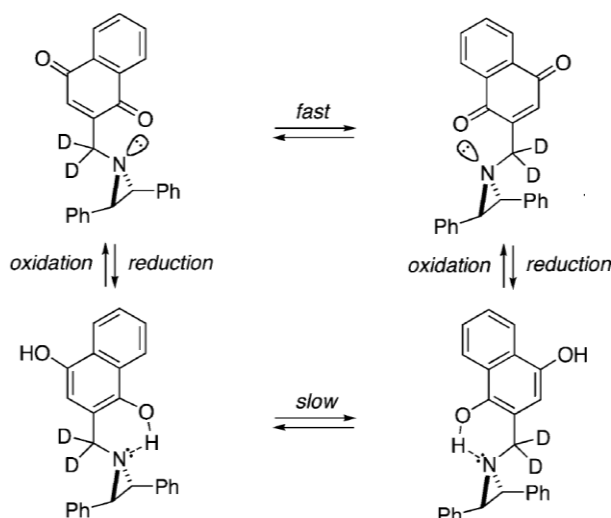


Figure 22 : Contrôle de la vitesse d'inversion de l'atome d'azote par oxydoréduction.

Dans le même esprit, les barrières d'activation des azétidines **b** et **c** représentées sur la figure 23 ont pu être déterminées par RMN dynamique.<sup>37</sup> La tension angulaire bien plus faible dans les azétidines que dans les aziridines, se traduit par une énergie d'activation pour

<sup>36</sup> Davies, M. W.; Shipman, M.; Tucker, J. H. R.; Walsh, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14260–14261.

<sup>37</sup> Hoang, C. T.; Prokes, I.; Clarkson, G. J.; Rowland, M. J.; Tucker, J. H. R.; Shipman, M.; Walsh, T. R. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 2509–2511.

l'inversion pyramidale de l'ordre de 35-37kJ/mol pour le composé **a**. Les barrières correspondantes sont de 44kJ/mol et 72kJ/mol pour les azétidines **b** et **c** respectivement. Le gain énergétique est apporté par la formation d'une liaison dative N-B qui stabilise l'état fondamental pyramidal. L'énergie d'activation est plus élevée pour **c** que pour **b** du fait du caractère acide de Lewis plus fort de l'atome de bore dans le boronate aromatique.

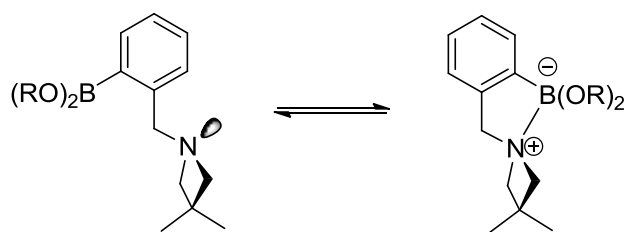
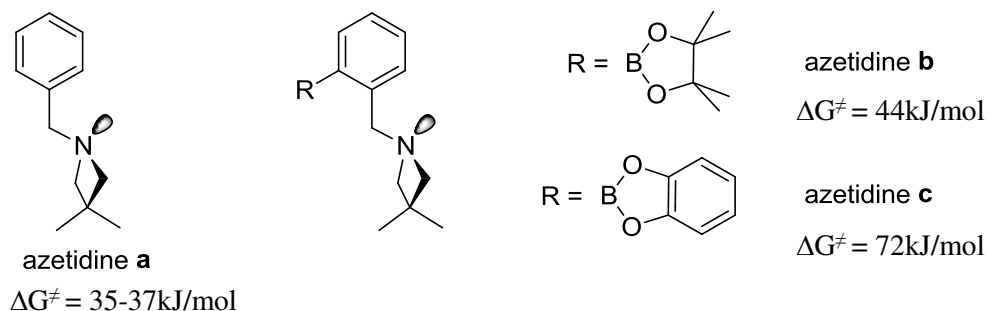


Figure 23

Selon une stratégie apparentée, la complexation de l'aziridine représentée sur la figure 24 avec un métal de transition bidentate<sup>38</sup> induit l'inhibition complète de l'IPA dans la zone de stabilité du complexe, alors que l'aziridine libre possède une barrière d'activation de 65.5kJ/mol.

<sup>38</sup> Davies, M. W.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Shipman, M.; Tucker, J. H. R. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**, 5078–5080.



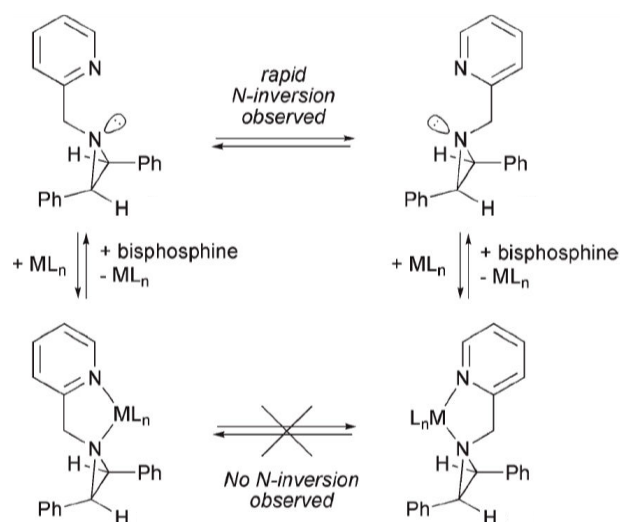


Figure 24 : Contrôle de l'inversion de l'azote par complexation avec un sel métallique.

L'inhibition de l'IPA peut également être réalisée pour des amines chirales puisque des complexes du palladium optiquement purs, où la chiralité résulte exclusivement de la présence d'atomes d'azote stéréogéniques, ont été isolés récemment et utilisés en catalyse asymétrique (figure 25).<sup>39</sup>

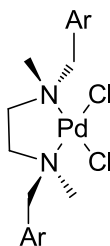


Figure 25

Les exemples que nous avons extraits de la bibliographie permettent de cerner l'évolution des connaissances dans le domaine de la chiralité de l'azote depuis les années quarante. Ils reflètent aussi la faible diversité moléculaire dans laquelle elle a pu être étudiée grâce à l'existence de barrières  $\Delta G^\ddagger$  suffisamment élevées. Il apparaît clairement qu'un ralentissement significatif de l'inversion pyramidale de l'azote est essentiellement limité aux cycles de petites tailles, où la compréhension progressive des paramètres qui gouvernent la stabilité configurationnelle de l'atome d'azote a permis une augmentation décisive du niveau des barrières d'inversion.

<sup>39</sup> Pelz, K. A.; White, P. S.; Gagne, M. R.; Hill, C.; Carolina, N. *Organometallics*. **2004**, 23, 3210–3217.

## Présentation des aza- $\beta^3$ -peptides et de leurs macrocycles

Depuis quelques années, mon équipe d'accueil s'intéresse à une famille de pseudopeptides construits à partir d'unités aza- $\beta^3$ -aminoacides. L'unité aza- $\beta^3$ -aminoacide est la version azotée des  $\beta^3$ -aminoacides, eux même homologues supérieurs des  $\alpha$ -aminoacides (Figure 26). La chiralité de ces unités est portée par un atome d'azote inclut dans le fragment hydrazine. On perçoit là un élément structural commun avec les petits cycles diazotés décrits plus hauts.

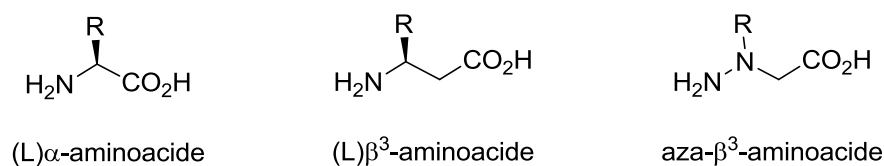


Figure 26

Ces unités peuvent être oligomérisées par les méthodes de couplage peptidique classiques pour donner les aza- $\beta^3$ -peptides où les liens amides sont remplacés par des liaisons hydrazides.

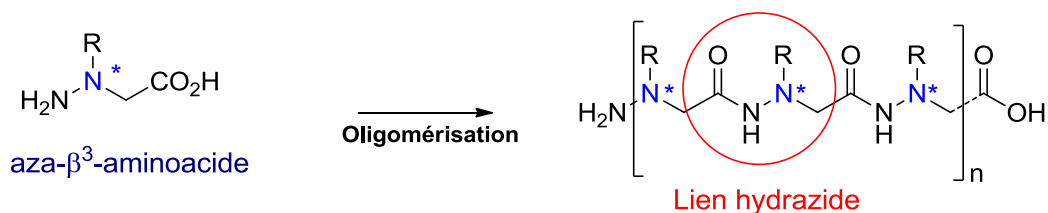


Figure 27

Le lien amide secondaire présent dans les peptides naturels se présente essentiellement sous la configuration *Z* pour des raisons stéréoélectroniques. Au contraire, il a été montré que les formes *Z* et *E* coexistent dans le cas du groupe hydrazide en raison de la répulsion électronique entre doublets libres dans la forme *Z* (figure 28).

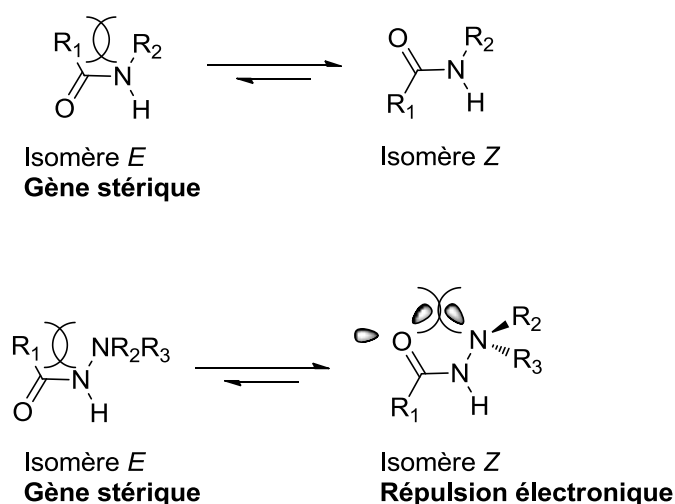


Figure 28 : Isomérisation Z/E de la liaison hydrazide.

Les aza- $\beta^3$ -peptides présentent donc, en plus des rotations possibles autour des liaisons simples, deux éléments de modulation conformationnelle supplémentaires. L'un est la fluctuation configurationnelle des centres azotés chiraux via l'IPA dont le niveau de  $\Delta G^\ddagger$  est à priori faible. Cette particularité unique dans le domaine des foldamères implique que les aza- $\beta^3$ -peptides doivent être décrits non seulement par leur structure primaire (l'enchaînement des unités constitutives énumérées de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale) mais en principe également par leur séquence chirale c'est à dire par les configurations absolues des atomes d'azote chiraux énumérés dans le même ordre. Ceci n'est cependant vrai que si l'IPA est lente et qu'une séquence chirale est privilégiée parmi les  $2^n$  possibles pour un oligomère d'ordre n. L'autre élément de modulation conformationnelle est l'isomérisation Z/E des liens hydrazides dont le  $\Delta G^\ddagger$  est suffisamment élevé<sup>40</sup> pour entraîner la coexistence de conformères observables par RMN à température ambiante, comme dans le cas des peptoïdes ou des  $\beta$ -peptoïdes.<sup>41</sup>

<sup>40</sup> Knapp, S.; Toby, B. H.; Sebastian, M.; Krogh-jespersen, K.; Potenza, J. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 2490–2497.

<sup>41</sup> a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89, 9367–9371. b) Hamper, B. C.; Kolodziej, S.; Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 708–718. c) Barron, E.; Zuckermann, R. N. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 681–687. d) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Caumes, C.; De Santis, E.; Edwards, A.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4100–4103. e) De Santis, E.; Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Roy, O.; Didierjean, C.; Alexander, B. D.; Siligardi, G.; Hussain, R.; Jávorf, T.; Edwards, A.; Taillefumier, C. *Amino Acids*. **2011**, 41, 663–672.

La figure 29 permet d'illustrer l'allure typique du spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un aza- $\beta^3$ -peptide tel que celui représenté (ci-dessous) dans ce cas particulier.

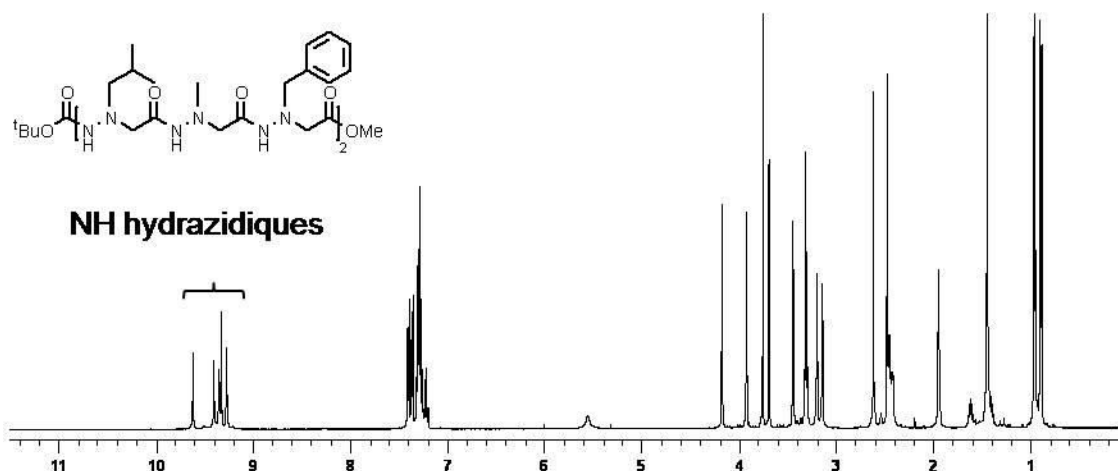


Figure 29 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ -Me-Bn) $_2$ -OMe.

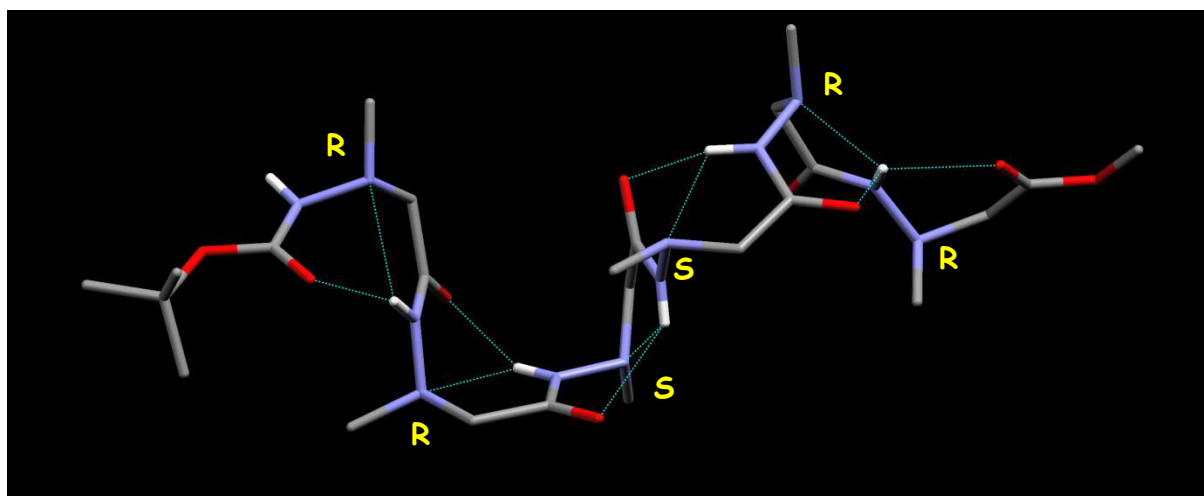
Ce spectre type montre un jeu de signaux unique, avec les groupes méthylènes qui apparaissent sous forme de singulets (sauf couplage éventuel avec un ou plusieurs atomes d'hydrogène voisins). L'équilibre  $Z/E$  est donc déplacé vers une seule forme et l'IPA est suffisamment rapide pour rendre indifférentiables les protons diastéréotopiques au sein des groupes méthylènes. Ce spectre montre également que les NHs hydrazidiques sont fortement déblindés (entre 9 et 10ppm), ce qui traduit leur participation à des liaisons hydrogène. Tout ceci a pu être confirmé par d'autres expériences et a permis à Arnaud Salaün de démontrer l'existence d'une structuration dynamique du squelette des aza- $\beta^3$ -peptides via la formation d'un réseau de liaison hydrogène coopératif basé sur un motif pseudocyclique bifide récurrent dénommé hydrazinoturn ou N-N-turn.<sup>42</sup> Ce motif particulier met le  $\text{NH}_{i+1}$  en contact à la fois avec le carbonyle en  $i-1$  et le doublet de l'azote en  $i$ . L'équilibre  $Z/E$  est donc déplacé vers la forme  $Z$ , la seule à permettre l'interaction  $\text{NH}\cdots\text{OC}$ . Dans ce pseudocycle, l'azote pyramidal subit une forme de quaternarisation par l'interaction  $\text{NH}\cdots\text{N}$ . Cette dernière n'entraîne cependant pas une augmentation suffisante du niveau de  $\Delta G^\ddagger$  pour différencier les protons méthyléniques à température ambiante, au contraire de ce qui a été montré dans le cas de l'aziridine décrite sur la figure 22 page 18 ( $\Delta G^\ddagger = 78.2\text{kJ/mol}$ ). Cette différence entre les niveaux des  $\Delta G^\ddagger$  n'est pas surprenante puisque les aza- $\beta^3$ -peptides ne reproduisent pas la

<sup>42</sup> Marraud, M.; Dupont, V.; Grand, V.; Zerkout, S.; Lecoq, A.; Boussard, G.; Vidal, J.; Collet, A.; Aubry, A. *Biopolymers*. **1993**, 33, 1135–1148.

tension de cycle caractéristique des aziridines (rappelons que la forme libre de l'aziridine étudiée a déjà un  $\Delta G^\ddagger$  de 66.5kJ/mol).

L'implication du doublet de l'azote dans la liaison hydrogène bifide a par ailleurs été étayée par d'autres analyses à la fois en solution<sup>43</sup> et par modélisation moléculaire.<sup>44</sup>

Ces études amènent donc à la conclusion que le squelette des aza- $\beta^3$ -peptides s'auto organise sous l'influence du réseau de liaison hydrogène, qui inhibe l'équilibre *Z/E* des liens hydrazides en privilégiant la forme *Z*, mais que leur structure secondaire reste fluctuante via la modulation de la séquence chirale à travers l'IPA. Leur conformation peut être décrite de manière assez simple comme l'articulation dynamique de plans successifs autour des atomes d'azote chiraux agissant comme rotules. Ceci apparaît clairement dans les images obtenues à partir de la structure RX de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(*i*Bu-Me-Bn)<sub>2</sub>-OMe que la cristallisation a figé dans la séquence chirale RRSSRR/SSRRSS (un seul énantiomère est représenté figure 30). Le zoom, figure 31, permet d'observer dans le détail les contraintes angulaires induites par l'existence des N-N turns et en particulier la coplanarité des atomes du squelette entre deux atomes d'azote chiraux successifs.



**Figure 30 : Structure cristalline du squelette de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(*i*Bu-Me-Bn)<sub>2</sub>-OMe figé dans la séquence chirale RRSSRR/SSRRSS.**

<sup>43</sup> Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6499–6502.

<sup>44</sup> a) Simo, C.; Salaün, A.; Arnarez, C.; Delemotte, L.; Haegy, A.; Kachmar, A.; Laurent, A. D.; Thomas, J.; Jamart-Grégoire, B.; Le Grel, P.; Hocquet, A. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2008**, 869, 41–46. b) Dabbagh, H. A.; Rasti, E.; Hocquet, A.; Le Grel, P. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, 911, 92–97. c) Dabbagh, H. A.; Rasti, E.; Le Grel, P.; Hocquet, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2322–2330.

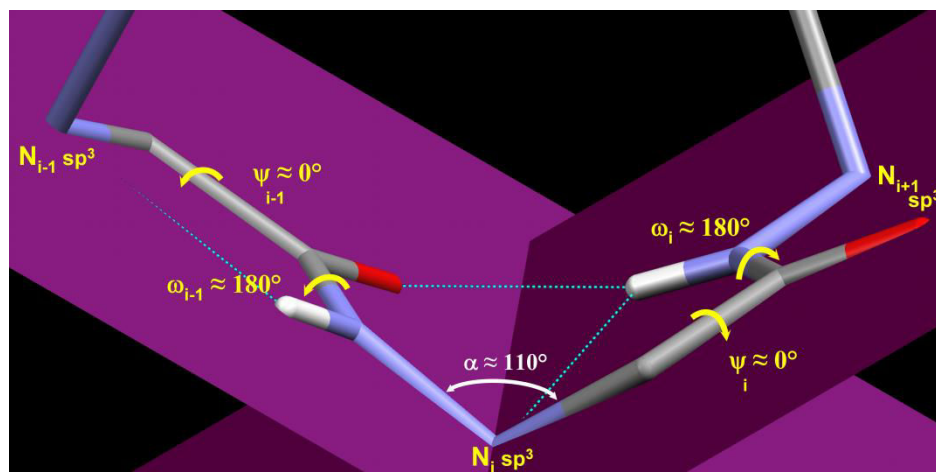


Figure 31 : Plans définis par les angles  $\psi$  et  $\omega$  entre deux atomes d'azote  $N^\alpha$  adjacents.

La macrocyclisation des aza- $\beta^3$ -peptides va mettre en évidence un nouveau champ d'investigation pour l'étude de la chiralité de l'atome d'azote et montrer l'intérêt du fragment N-N dans ce domaine, au-delà des cycles de petites tailles. En effet, il s'avère que la structure secondaire des aza- $\beta^3$ -peptides, décrite ci-dessus, est maintenue dans les dérivés macrocycliques. Ceci est possible grâce aux interactions à faibles distances qui la caractérise, à savoir l'enchaînement de pseudocycles bifides en  $C_8$  et à la "fluxionalité" de cette structure secondaire résultant de l'IPA. A titre de comparaison, le motif en  $C_{14}$ , fondement de la structure secondaire de l'hélice  $3_{14}$  des (L)-peptides, ne peut pas être maintenu dans les macrocycles correspondants. Le maintien d'un réseau ininterrompu de pseudocycles en  $C_8$  dans les macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques à quatre et six unités n'est possible que si le cyclooligomère adopte une séquence chirale syndiotactique, c'est-à-dire si la configuration relative des atomes d'azote chiraux est alternée le long de son squelette. En d'autres termes, cela signifie que la macrocyclisation sélectionne les seules séquences chirales RSRSR/SRSRSR parmi  $2^6$  possibles dans le cas d'un hexamère. Sur la figure 32, nous avons illustré le phénomène à partir des macrocycles énantiomères présents dans la structure cristalline du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** (les chaînes latérales ne sont pas représentées pour permettre de mieux observer l'organisation du squelette sous l'influence des hydrazinoturns. La configuration des atomes d'azote chiraux est également indiquée. Il faut remarquer que cette organisation du squelette entraîne et nécessite une très forte compaction du macrocycle comme l'illustre la représentation en mode Van Der Waals à l'état solide présentée à la figure 33 pour les squelettes d'un cyclotétramère et d'un cyclohexamère.

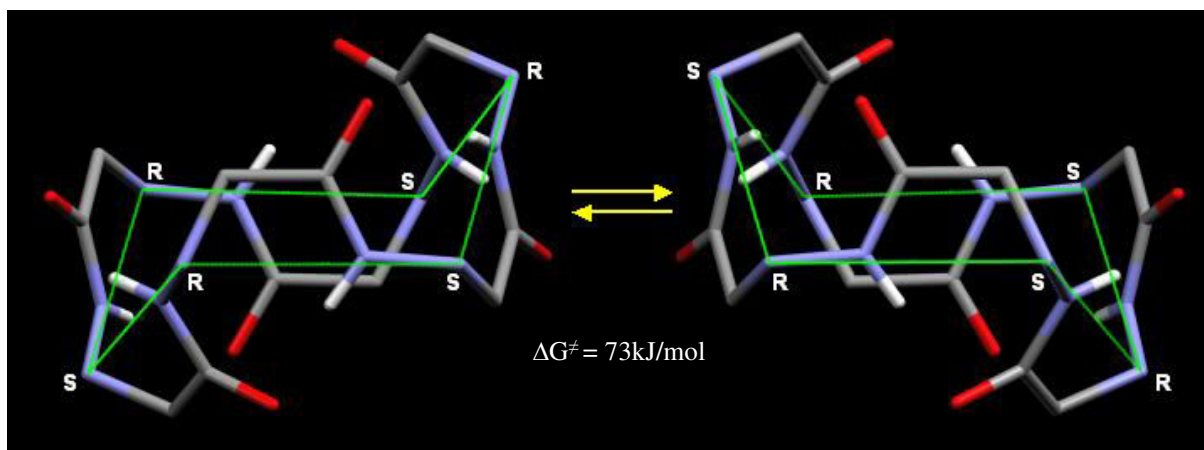


Figure 32 : Equilibre entre les deux formes images à séquence syndiotactique inversée de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn- $i$ Bu)<sub>3</sub>.

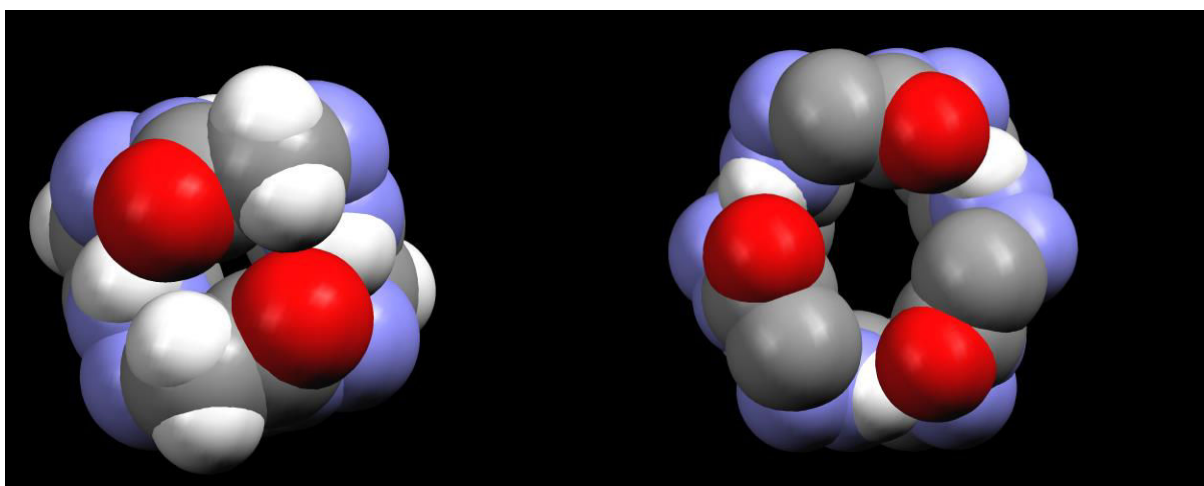


Figure 33 : Représentations en mode Van Der Walls des structures RX d'un cyclotétramère (à gauche) et d'un cyclohexamère (à droite).

L'étude de ces macrocycles en solution dans le chloroforme permet de démontrer que la conformation observée à l'état solide est la seule détectable par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , et par spectroscopie infra-rouge. L'abaissement de la température des spectres RMN  $^1\text{H}$  n'entraîne aucune modification de leur allure. De plus, les expériences de RMN dynamique dans  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  permettent de calculer une barrière d'interconversion  $\Delta G^\ddagger$  entre les deux formes images d'environ 73 kJ/mol pour le composé cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn- $i$ Bu)<sub>3</sub> **1**. Cette dernière expérience est représentée sur la figure 34 où l'on peut suivre la coalescence des systèmes AB ou AX associés aux groupes méthylènes du squelette et des chaînes latérales.

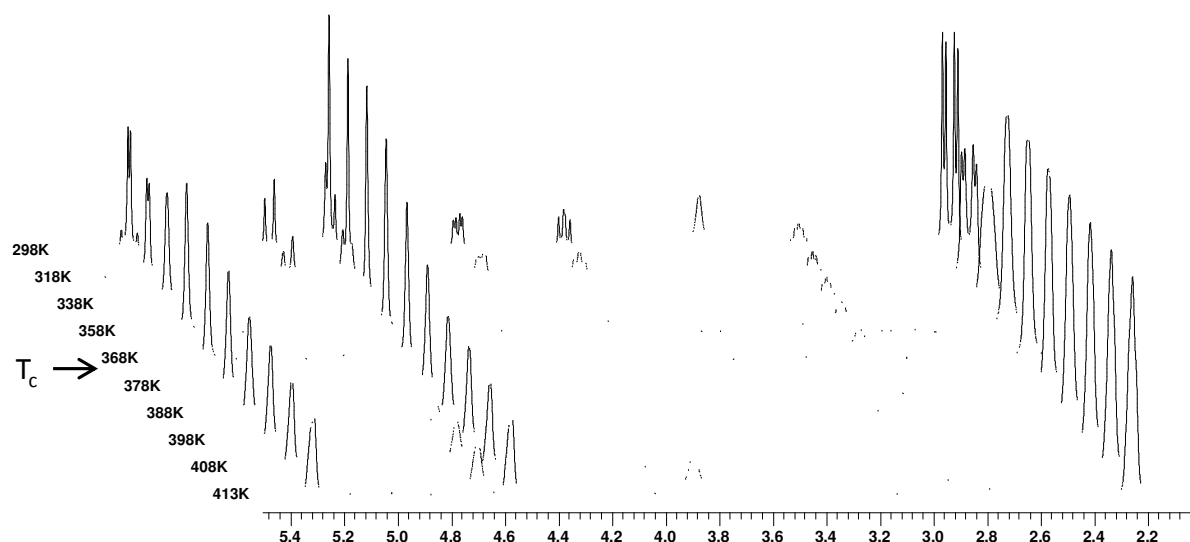


Figure 34 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $i$ Bu) $_3$  1 entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}$  M).

Du point de vue de la chiralité de l'atome d'azote, ces macrocycles représentent des modèles d'une complexité inédite. En effet l'interconversion du macrocycle en son image est indissociable de l'inversion corrélée de l'ensemble des atomes d'azote chiraux et de la rupture transitoire du réseau de liaison hydrogène sans qu'il soit possible d'observer un quelconque état de transition. Par la fugacité des formes intermédiaires, le phénomène d'interconversion de ce cyclohexamère n'est pas sans rappeler l'interconversion des formes chaises du cyclohexane, si ce n'est qu'il met en jeu une barrière d'inversion bien plus élevée à une échelle moléculaire supérieure. Cette analogie est d'autant plus tentante que la conformation globale des cyclohexamères aza- $\beta^3$ -peptidiques s'apparente à une pseudo-chaise si l'on crée des liens fictifs entre paire d'azote chiraux successifs, comme on peut le voir grâce aux traits verts représentés sur la figure 32. En tout état de cause, la barrière  $\Delta G^\ddagger$  mesurée peut être assimilée à la barrière associée à l'IPA. Son niveau d'énergie est du même ordre de grandeur que celui mesurée pour l'aziridine décrite page 18 et s'avère étonnamment élevé compte tenu de la taille du macrocycle. Plusieurs paramètres peuvent concourir à accroître la valeur de  $\Delta G^\ddagger$ . La rupture transitoire du réseau de liaison hydrogène nécessaire à la réversion du macrocycle, a un coût énergétique sans doute supérieur à la rupture d'une seule liaison hydrogène, qu'il est cependant difficile de quantifier. Ce paramètre à lui seul est cependant insuffisant pour justifier la valeur  $\Delta G^\ddagger$  puisque la barrière d'inversion pyramidale est nettement plus basse pour les précurseurs non cycliques. Il faut donc admettre que la structure secondaire compacte adoptée par le cyclohexamère dans le chloroforme contribue, à abaisser l'énergie de l'état



fondamental du macrocycle, même si on ne peut pas imaginer une contribution aussi forte que la tension de cycle des aziridines. Sur la figure 35, sont représentées les modifications angulaires nécessaires à l'inversion du motif hydrazinoturn, qui implique la rupture de la liaison hydrogène bifide, l'inversion pyramidale de l'atome d'azote  $sp^3$ , et la  $\pi$  rotation des liaisons N-N et N-CH<sub>2</sub>. Il est certain que ces modifications angulaires ont un coût énergétique plus élevé au sein d'un macrocycle dont le degré de liberté est plus réduit que celui d'un précurseur non cyclisé.

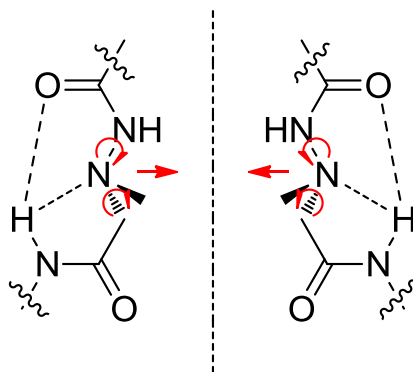


Figure 35: Processus d'inversion d'un azote chiral au sein d'une unité aza- $\beta^3$ -peptide.

La persistance du réseau de liaison hydrogène au sein des aza- $\beta^3$ -cyclotetrapeptides et des aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides impose l'enfouissement des liaisons H vers l'intérieur du cycle, les chaînes latérales lipophiles restant exposées au solvant. Ceci explique leur très bonne solubilité dans le chloroforme, à l'inverse de la très faible solubilité des cyclo- $\beta^3$ -peptides ou d'autres macrocycles peptidiques ou pseudopeptidiques dont les groupes polaires provoquent une agrégation irréversible dans la plupart des solvants organiques aprotiques. Il est donc vraisemblable que l'interaction du macrocycle avec le chloroforme contribue également à stabiliser l'état "foldé" du macrocycle. A l'inverse des aziridines, on peut s'attendre à ce qu'un solvant protique déstabilise l'état foldé, et donc abaisse le niveau de  $\Delta G^\ddagger$  en rentrant en compétition avec les groupes NHs pour former des liaisons hydrogène intermoléculaires.

Enfin, bien que le fragment N-N ne soit pas aussi encombré dans les aza- $\beta^3$ -cyclopeptides qu'il ne l'est dans les hydrazines cycliques décrites plus haut, l'influence du volume spatial occupé par la chaîne latérale sur la modulation de  $\Delta G^\ddagger$  doit être considérée. L'effet stérique de la chaîne latérale est difficile à anticiper puisque, si son volume croissant pourrait contribuer à freiner les réajustements angulaires décrits sur la figure 35 et donc à accroître le niveau de  $\Delta G^\ddagger$ , il pourrait aussi se traduire par une diminution de la pyramidalisation de l'état fondamental, ou fragiliser le réseau de liaison hydrogène en rendant

plus difficile le phénomène de compaction nécessaire à son maintien, abaissant du même coup la barrière d'inversion. Pour répondre à ces interrogations, et par la même occasion pour cerner la limite supérieure de  $\Delta G^\ddagger$  des aza- $\beta^3$ -cyclotetrapeptides et aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides, nous avons projeté d'examiner l'influence stérique des chaînes latérales et celle d'un solvant protique sur leur stabilité conformationnelle. Ce travail fera l'objet du chapitre 2 de ce mémoire.

Un parallèle intéressant peut être fait entre l'équilibre existant entre les deux hexamères énantiomères d'un macrocycle aza- $\beta^3$ -peptidique syndiotactique en solution (figure 32 page 26) et le comportement de foldamères racémiques tel que celui représenté ci-dessous.

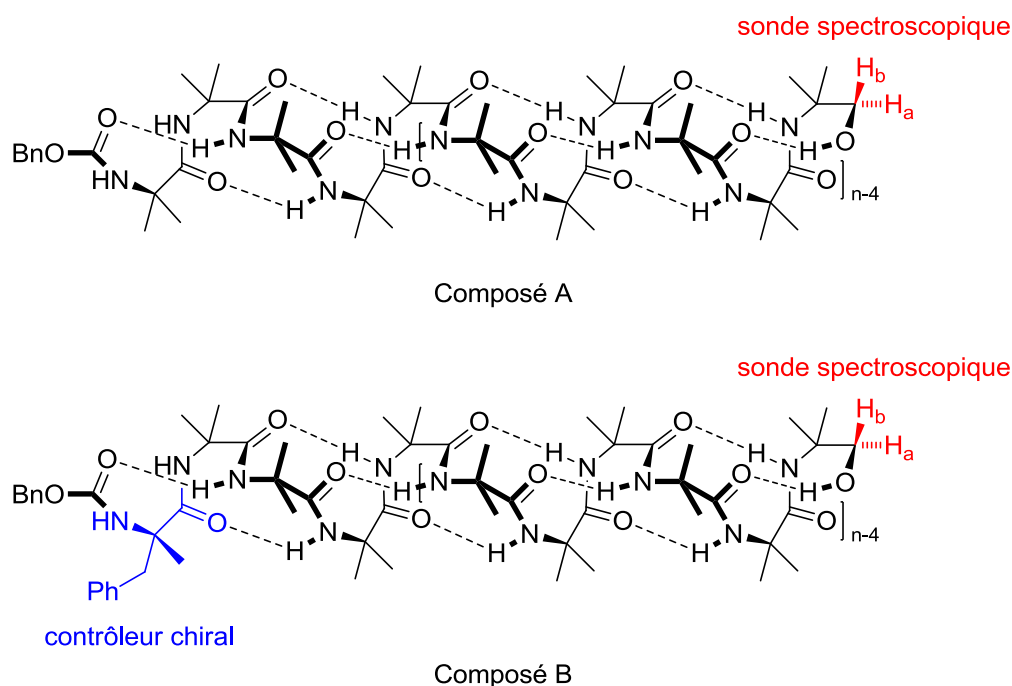


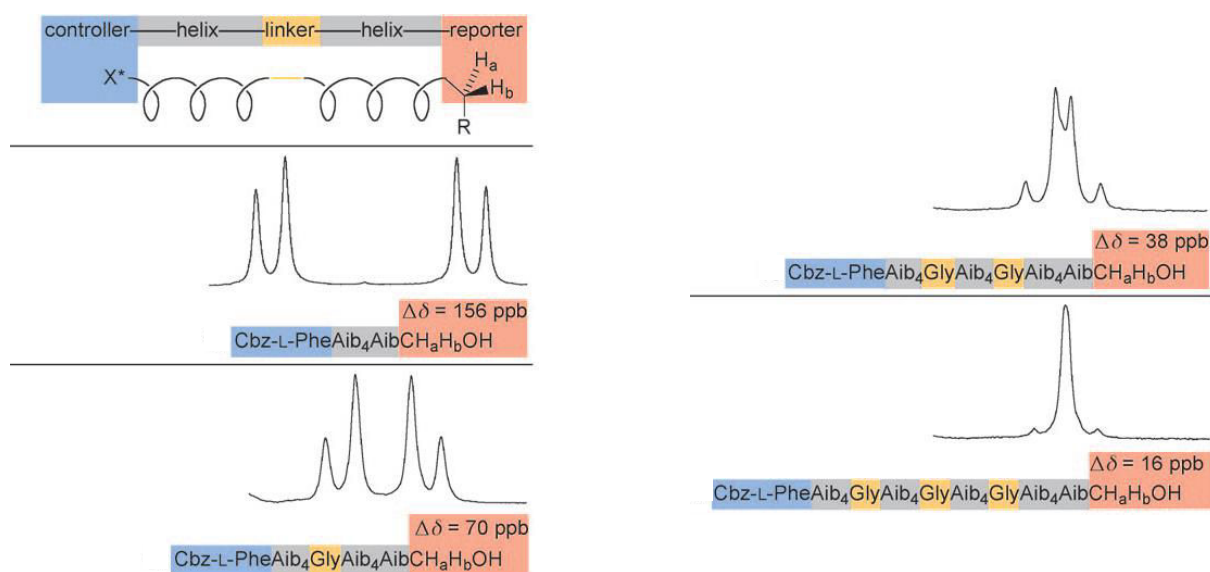
Figure 36

Ce type de composé, constitué d'unités acide  $\alpha$ -aminoisobutyrique (Aib) adopte une structure secondaire en hélice  $3_{10}$  en solution. Bien entendu l'absence d'élément de chiralité se traduit par la coexistence des formes hélice droite et hélice gauche en proportion égale. La barrière d'inversion de ces foldamères hélicoïdaux est faible et les deux hélices énantiomères sont en équilibre rapide à température ambiante ( $\Delta G^\ddagger$  de l'ordre de 45kJ/Mol; environ 1000 inversions par seconde à température ambiante).<sup>45</sup> Dans ces conditions, les noyaux  $H_a$  et  $H_b$  ont un environnement moyen équivalent (isochronie) et donnent un singulet en RMN  $^1H$ . Un abaissement suffisant de la température permet de ralentir l'équilibre et d'observer

<sup>45</sup> Kubasik, M.; Blom, A. *Chembiochem* **2005**, 6, 1187–90.

individuellement les deux atomes d'hydrogène qui forment alors un système AB (anisochronie).

L'introduction d'un résidu chiral optiquement pur en position N-terminale (composé B figure 36) perturbe l'équilibre en modifiant la balance entre les hélices droite et gauche désormais diastéréoisomères. Le signal moyen résultant à température ambiante pour le méthylène C-terminal est alors un système AB. Par le biais de la RMN, il devient possible d'apprécier l'influence du centre de chiralité sur l'hélicité du foldamère. La mesure de l'anisochronie ( $\delta H_a - \delta H_b$ ) du méthylène en position C-terminale, sur des oligomères de taille croissante, reflète l'efficacité et la portée du transfert de chiralité le long de l'hélice (figure 37).<sup>46</sup>



**Figure 37 : Signaux des protons  $H_a$  et  $H_b$ , en RMN  $^1H$ , du méthylène en position C-terminale, dans 4 oligomères de taille croissante.**

Les développements récents de ce travail montrent l'efficacité de ce transfert de chiralité puisque des réactions très stéréosélectives peuvent être observées au niveau de l'extrémité C-terminale, séparée de plusieurs dizaine de résidus du contrôleur chiral à l'extrémité N-terminale.<sup>47</sup>

<sup>46</sup> Clayden, J.; Castellanos, A. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 5962–5965.

<sup>47</sup> Byrne, L.; Solà, J.; Boddaert, T.; Marcelli, T.; Adams, R. W.; Morris, G. a; Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 151–155.

Au cours de sa thèse, Clémence Mocquet a testé le principe du transfert de chiralité dans le cas des aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides. Plusieurs aza- $\beta^3$ -peptides modifiés ont été préparés dans ce but, comme par exemple le composé représenté à droite sur la figure 38 où l'un des résidus aza- $\beta^3$ -aminoacides a été remplacé par son analogue (L)- $\beta^3$ -aminoacide.

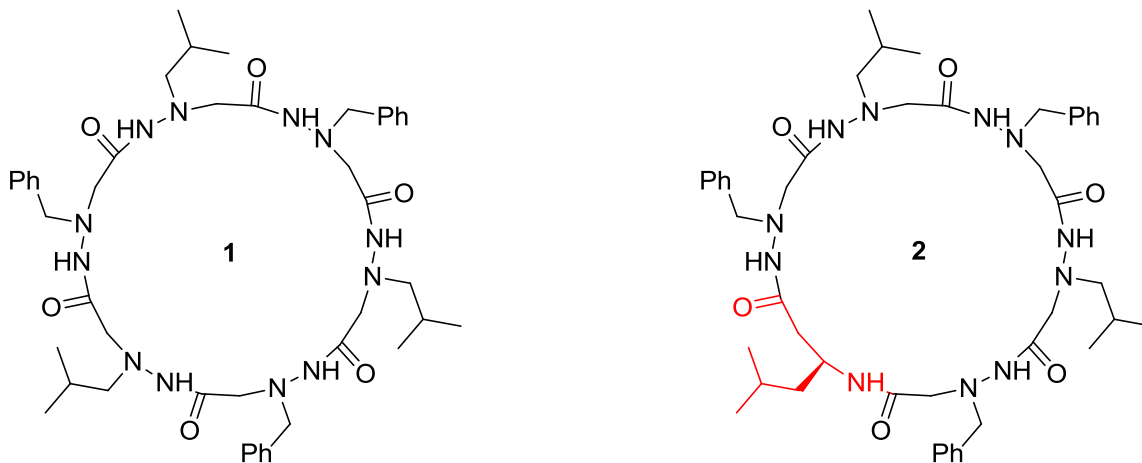


Figure 38

Incorporé dans ce macrocycle, le résidu (L)- $\beta^3$ -Leucine entre dans le réseau de liaisons hydrogène comme le montre sa structure cristalline à droite sur la figure 39, quasiment superposable à celle de l'aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptide analogue à gauche.

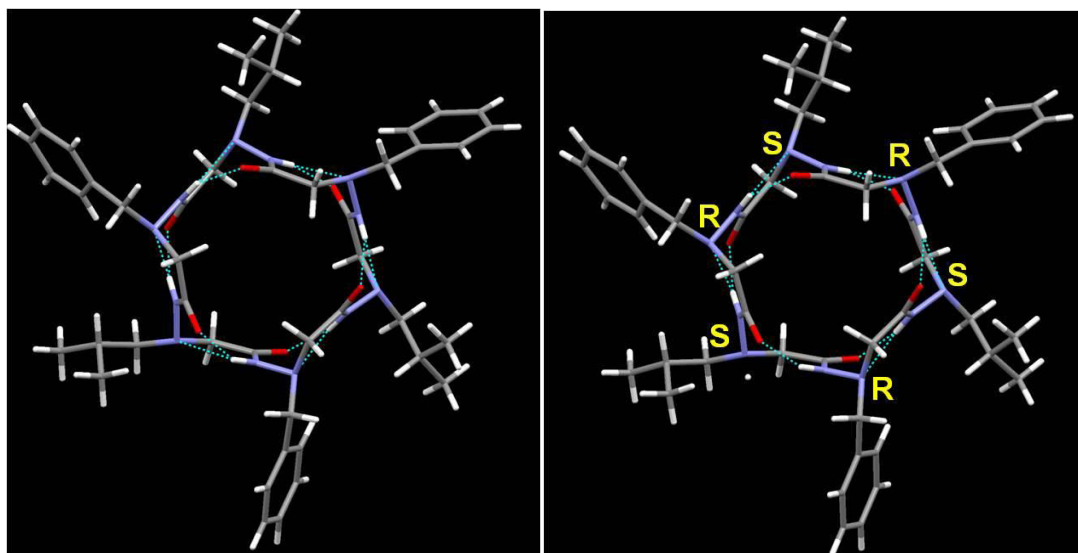
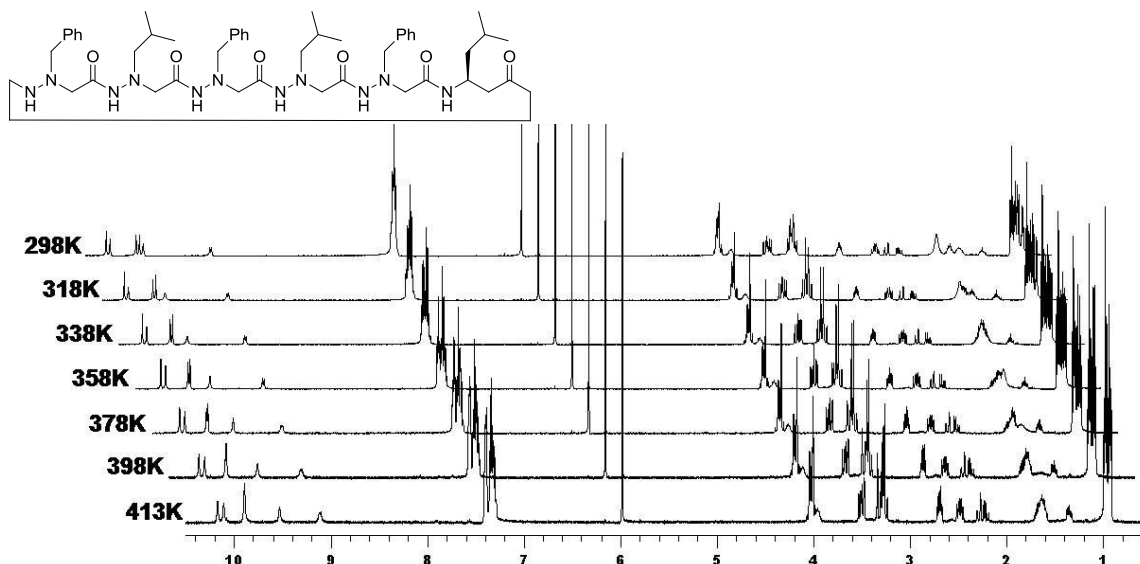


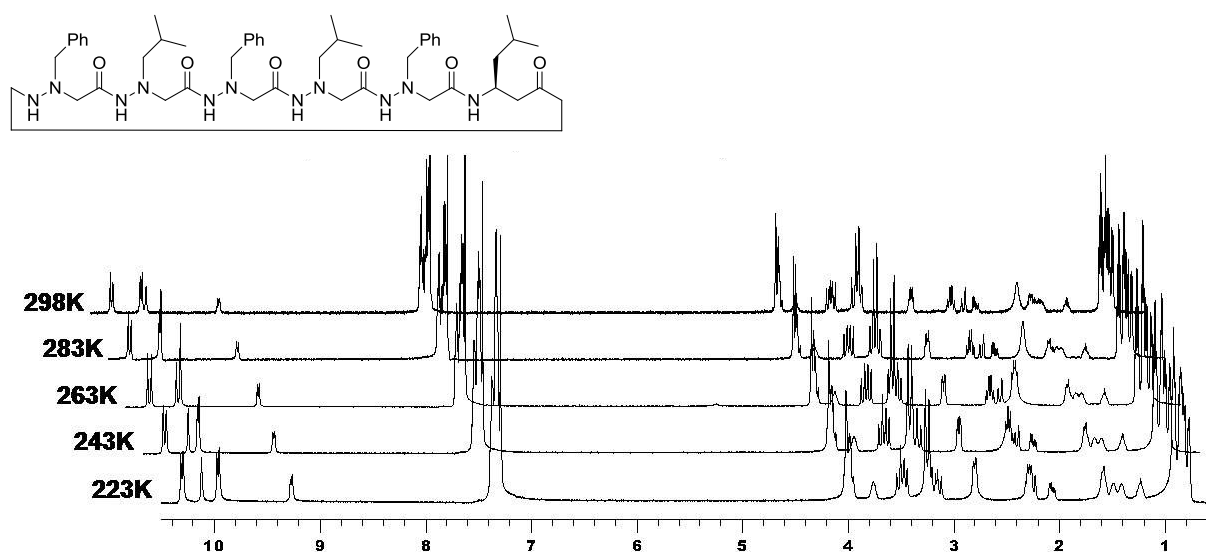
Figure 39 : Structure cristalline du composé modifié 2 (à droite) comparée avec celle de l'énantiomère homologue du macrocycle aza- $\beta^3$ -hexapeptidique 1 correspondant (à gauche).

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de ce composé montre un seul jeu de signaux invariable dans une gamme de température comprise entre 223K et 413K (spectres 1 et 2), ce qui signifie que l'équilibre entre les deux formes diastéréoisomères résultant potentiellement de

l'interconversion du macrocycle est totalement déplacé vers le seul composé de droite (figure 40). En d'autres termes, l'induction chirale par l'unité (L)- $\beta^3$ -Leucine sur les atomes d'azote chiraux voisins est totale, seul le composé de droite existe, et le phénomène d'inversion pyramidale de l'azote y est complètement inhibé.<sup>48</sup>



Spectre 1 : RMN <sup>1</sup>H de l'hexamère cyclique 2 entre 298K et 413K (500 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



Spectre 2 : RMN <sup>1</sup>H de l'hexamère cyclique 2 entre 298K et 223K (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).

<sup>48</sup> Salaün, A.; Claudon, P.; Grel, B. Le; Potel, M.; Guichard, G.; Jamart-Gregoire, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14521–14525.

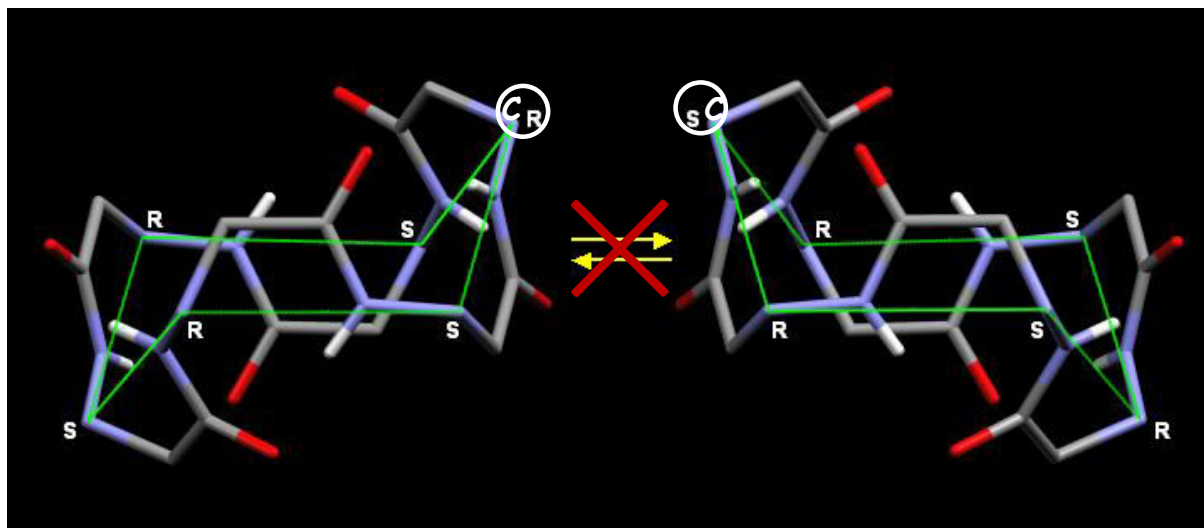


Figure 40

En prolongement à ces travaux, le troisième chapitre de ce mémoire sera consacré à l'étude de l'influence d'un ou plusieurs atomes de carbone chiraux exocycliques sur l'interconversion des aza- $\beta^3$ -cyclotetrapeptides et aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides.

Comme on le voit, la structuration du squelette des cyclo-aza- $\beta^3$ -tétrapeptides et cyclo-aza- $\beta^3$ -hexapeptides repose fondamentalement sur le réseau de turns intramoléculaires. Arnaud Salaün et Clémence Mocquet ont synthétisé des macrocycles dans lesquels ce réseau continu d'interactions pourrait être altéré, ou ne plus se former, dans le but d'examiner l'impact de ces modifications sur leur conformation et le comportement des atomes d'azote chiraux dans ces nouvelles conditions. Ainsi, Clémence Mocquet a synthétisé une série de macrocycles aza- $\beta^3$ -cyclopeptidiques porteurs de chaînes latérales présentant un groupe polaire CONH susceptible de se lier par liaison hydrogène avec des éléments polaires intracycliques et ainsi de déstabiliser le réseau de turns soutenant le squelette dans sa conformation habituelle (figure 41). Cette modification étant réalisée très efficacement par refonctionnalisation d'un macrocycle précurseur en deux étapes chimiques simples (figure 41 en bas).

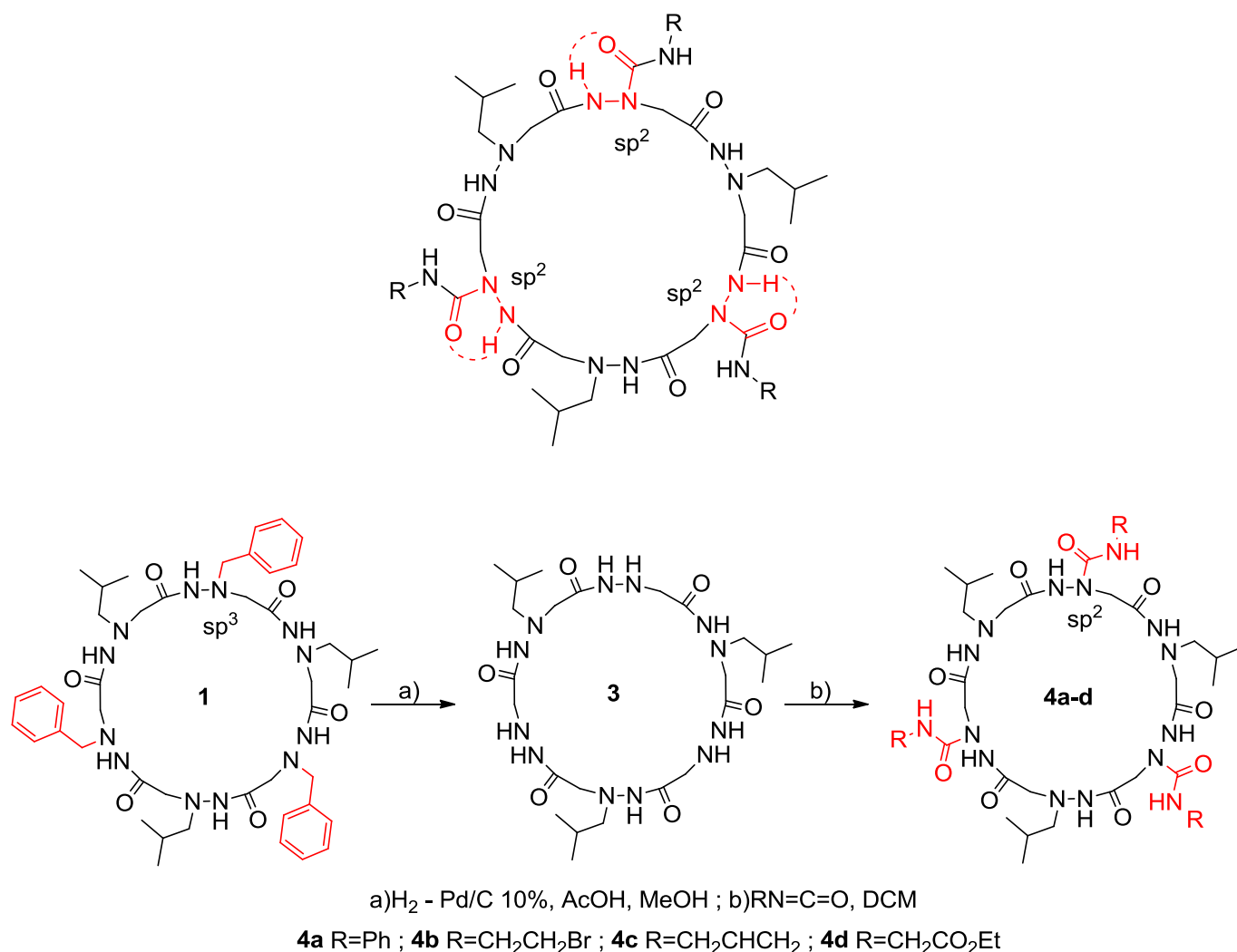


Figure 41

L'étude de ces macrocycles a permis de démontrer que la conformation du squelette était quasiment inchangée, le réseau de turns étant toujours présent. L'état solide (figure 42) montre une interaction en  $C_5$  entre le  $NH$  exocyclique et l'orbitale  $p_z$  du  $NH$  adjacent au sein des unités modifiées, cette interaction par liaison hydrogène n'empêchant pas la formation de pseudocycles bifides au sein du squelette. La conformation résultante, à droite, étant très similaire à celle du squelette non modifié à gauche. Dans le détail, deux hydrazinoturns légèrement différents se succèdent (figure 42 en bas) puisque l'azote porteur de la chaîne latérale acylée est hybridé  $sp^2$  (en fait très légèrement pyramidalisé) contrairement à son hybridation  $sp^3$  dans l'hydrazinoturn habituel.

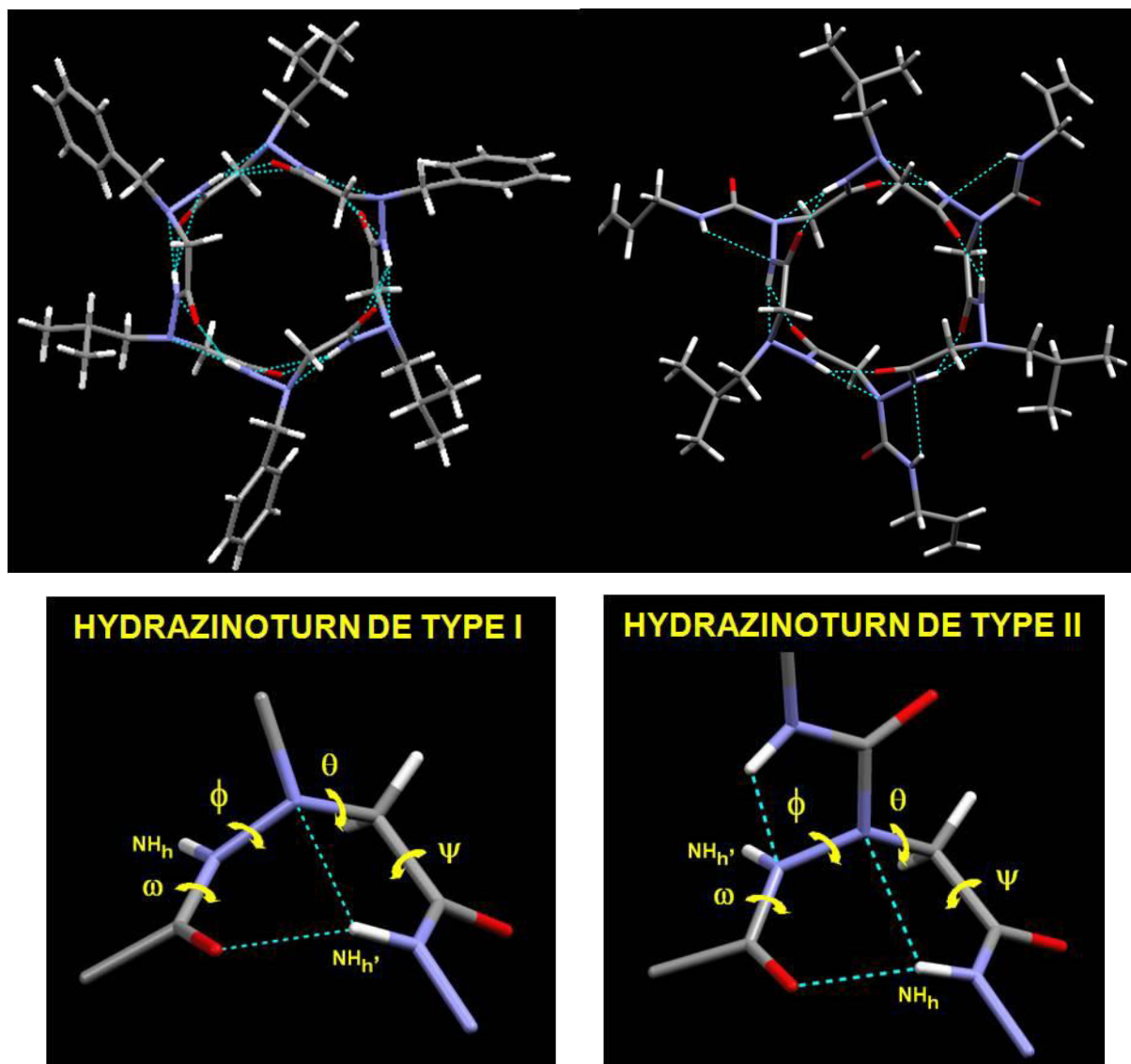
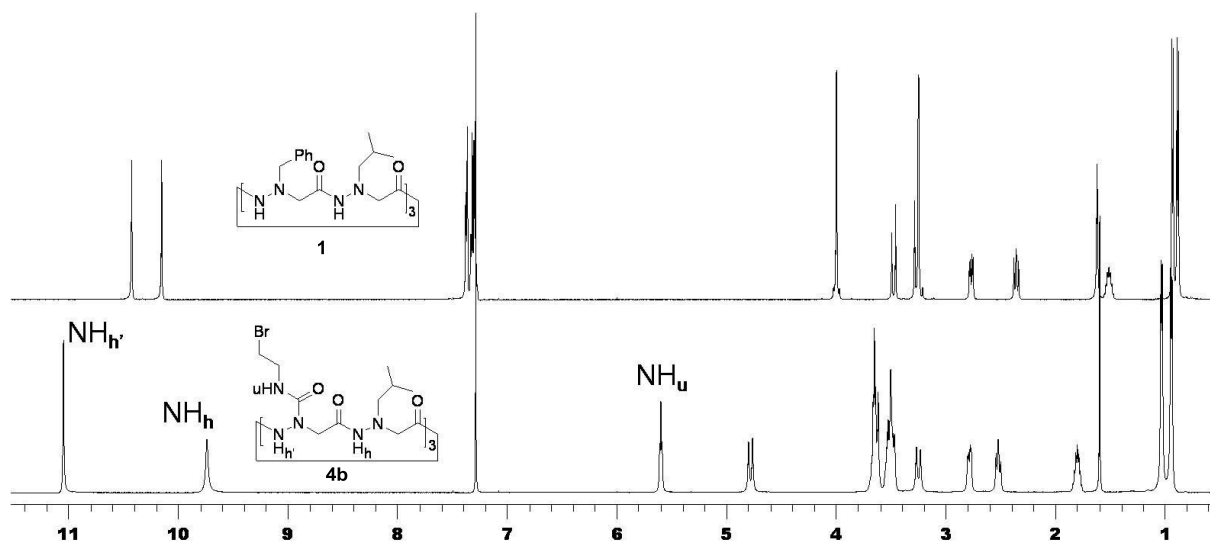


Figure 42 : Structures cristallines des hexamère cycliques avant (en haut à gauche, 1) et après (en haut à droite, 4c) refonctionnalisation. Structure cristalline des deux types d'hydrazinoturn (en bas).

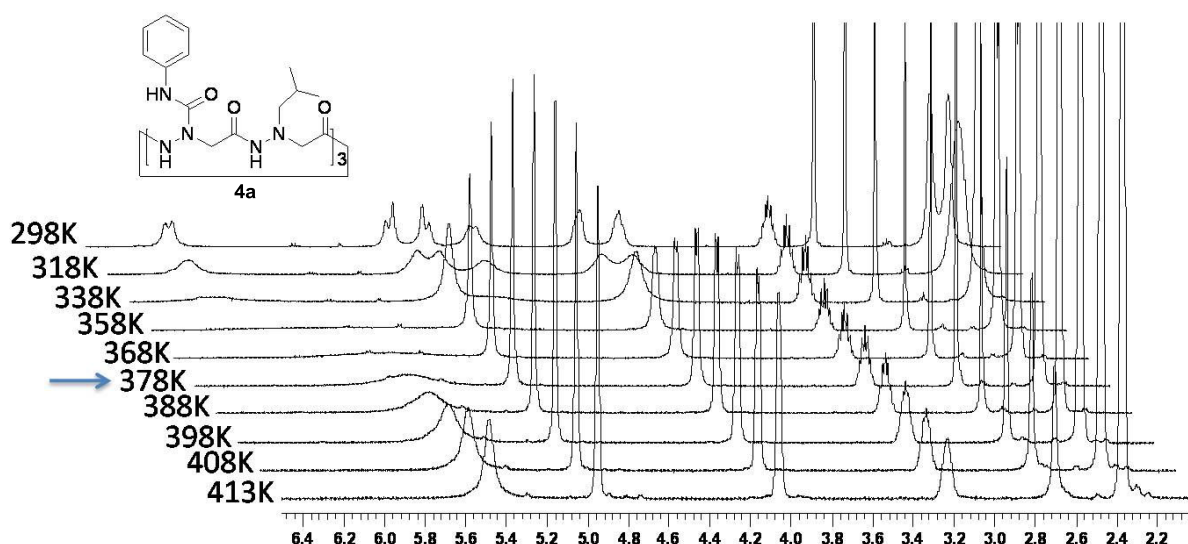
En solution, le comportement des composés modifiés reste très proche de celui de leurs homologues précurseurs (spectre 3). Le  $\text{NH}_h$ , plus acide, impliqué dans un turn classique est déblindé d'environ 0.5ppm par rapport aux valeurs standards, le  $\text{NH}_h$  engagé dans le turn modifié étant lui légèrement blindé par rapport à ce standard d'environ 0.5ppm, également en réponse à l'affaiblissement de l'interaction  $\text{N}^{\alpha}\text{sp}^2 \dots \text{H}_h\text{N}$  et aux réajustements angulaires induits par le système bifide modifié. Les NH exocycliques  $\text{NH}_u$ , beaucoup plus blindés à environ 5.5ppm, s'avèrent sensibles à l'influence du DMSO et sont clairement en faible interaction par liaison hydrogène avec le squelette. Les groupes méthylènes montrent une différenciation des protons vicinaux et les expériences de RMN-Dynamique (RMN-D) (spectre 4) montrent que la barrière d'inversion  $\Delta G^\ddagger = 76\text{kJ/mol}$  n'est quasiment pas affectée



par la modification apportée, par rapport à celle du précurseur. L'inversion pyramidale des atomes d'azotes chiraux reste lente et concertée dans ces macrocycles modifiés.



Spectre 3 : RMN  $^1\text{H}$  des hexamères cycliques **1** et **4b** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-3}\text{M}$ ).



Spectre 4 : RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique **4a** entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

Clémence Mocquet a également synthétisé le cyclo-aza- $\beta^3$ -tétrapeptide **5** représenté sur la figure 43 au dessus de son spectre RMN  $^1\text{H}$ . Bien que la modification chimique paraisse mineure, le spectre montre une beaucoup plus grande complexité que celui de son analogue non méthylé **6** représenté en figure 44. Cette complexité résulte de l'absence des deux groupes NHs qui empêche l'établissement du réseau continu de liaison hydrogène et permet à l'équilibre *Z/E* des liaisons hydrazides évoquées plus haut de réapparaître. On voit que ce degré de liberté supplémentaire entraîne la coexistence en solution de nombreuses conformations. La cristallisation du macrocycle N-diméthylé **5** permet d'observer ce composé

sous l'une des conformations qui lui sont accessibles (figure 45). On y observe que l'un des liens hydrazide est de géométrie *E*, ce qui projette le carbonyle vers l'extérieur du cycle. Dans ces conditions, l'un des NHs hydrazidiques se comporte comme d'habitude en participant à un hydrazinoturn, tandis que le second groupe NH ne peut plus participer à un hydrazionturn du fait de la projection du CO vers l'extérieur. Un arrangement bifide différent est cependant observé. L'interaction en C<sub>5</sub> NH...N est encore présente mais le second accepteur est maintenant le CO de l'unité i-1, formant un pseudocycle en C<sub>6</sub>. La séquence chirale reste syndiotactique mais il est vraisemblable que d'autres séquences chirales doivent pouvoir s'exprimer en solution en réponse au degré de liberté plus grand du squelette, augmentant ainsi le nombre de conformations observées.

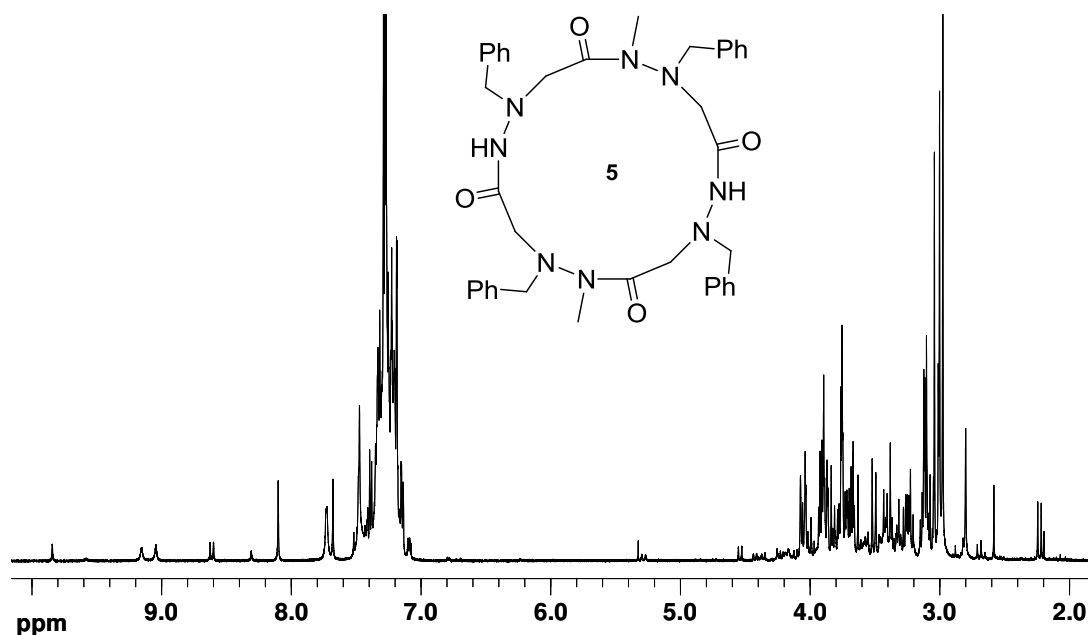


Figure 43 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du tétramère cyclique 5 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).

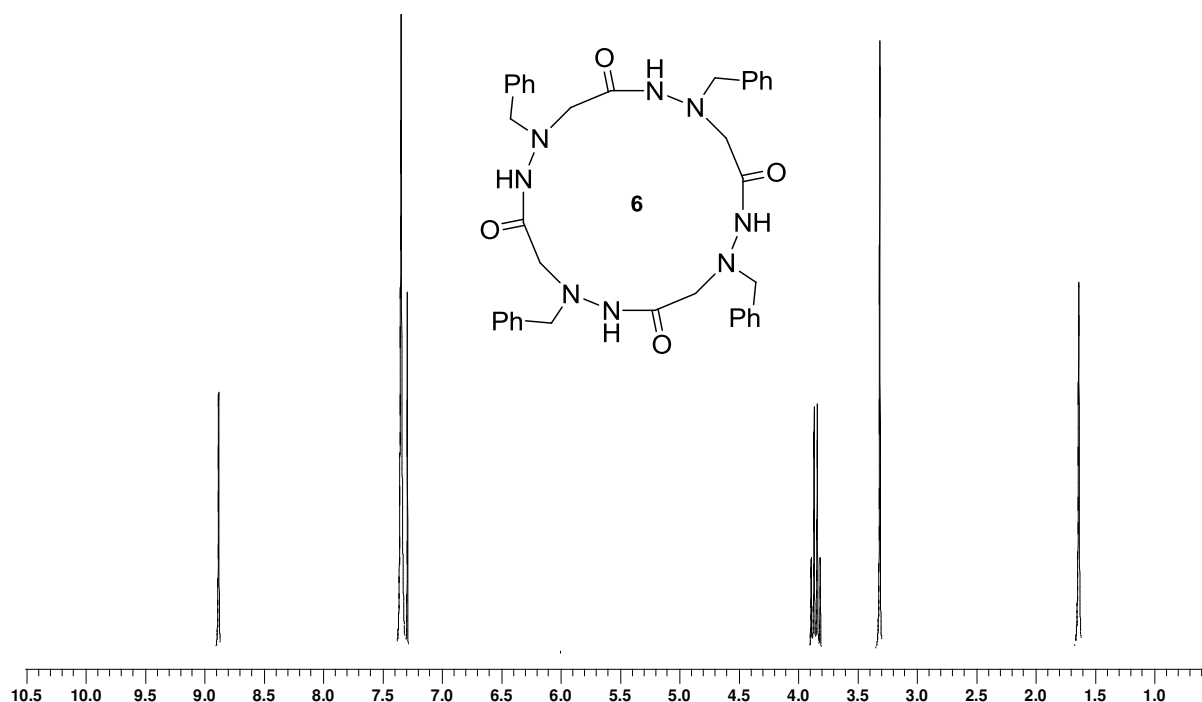


Figure 44 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du tétramère cyclique 6 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

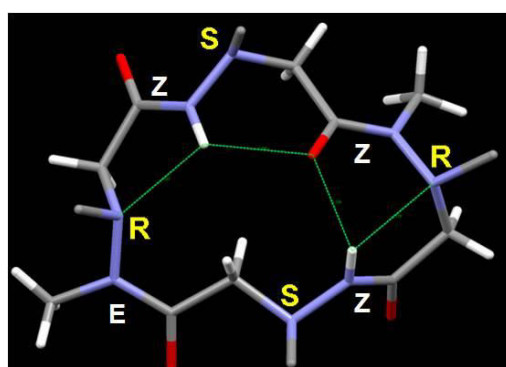


Figure 45: Tétramère cyclique 5 à l'état cristallin les chaînes latérales sont symbolisées par des atomes de carbone.

Arnaud Salaün a synthétisé le cyclopentamère aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>5</sub> dans lequel il est structuellement impossible de maintenir un réseau continu d'hydrazinoturn en dépit du fait que, contrairement au cas précédent, l'ensemble des donneurs NHs et accepteurs CO et N\* nécessaires soient présents dans le squelette. En effet, la création d'un réseau continu d'hydrazinoturn dans le squelette aza- $\beta^3$ -cyclopeptidique requiert une orientation relative alternée des vecteurs NHCO, comme illustré sur la figure 46, ce qui n'est pas compatible avec un macrocycle à nombre impair d'unités aza- $\beta^3$ -aminoacides. La structure cristalline de ce composé montre là encore que la disruption du réseau de turns se traduit par l'apparition d'un lien hydrazide de géométrie *E*, trois hydrazinoturns étant encore maintenus dans la structure.

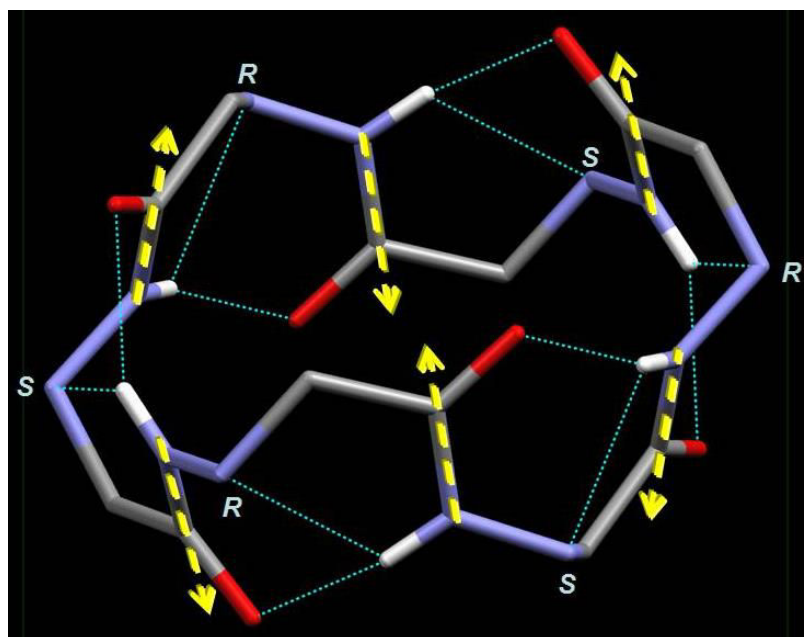


Figure 46 : Orientations "up and down" des liens hydrazides.

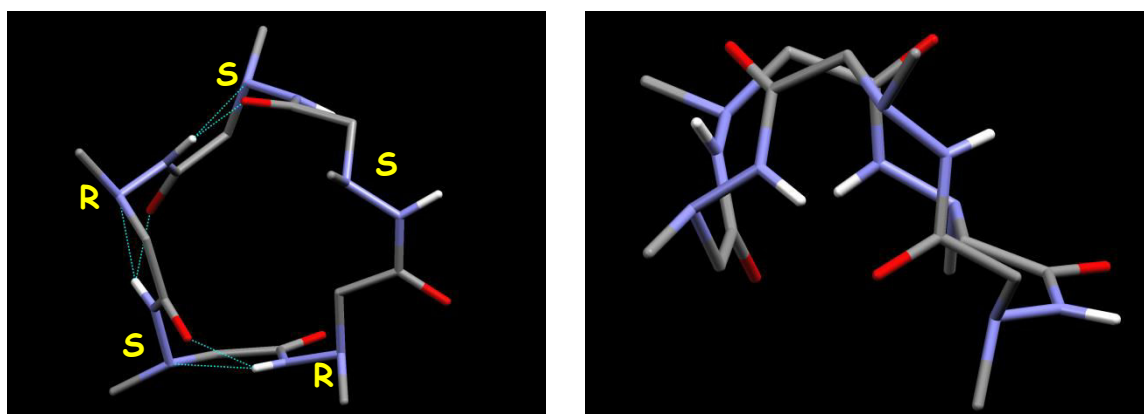
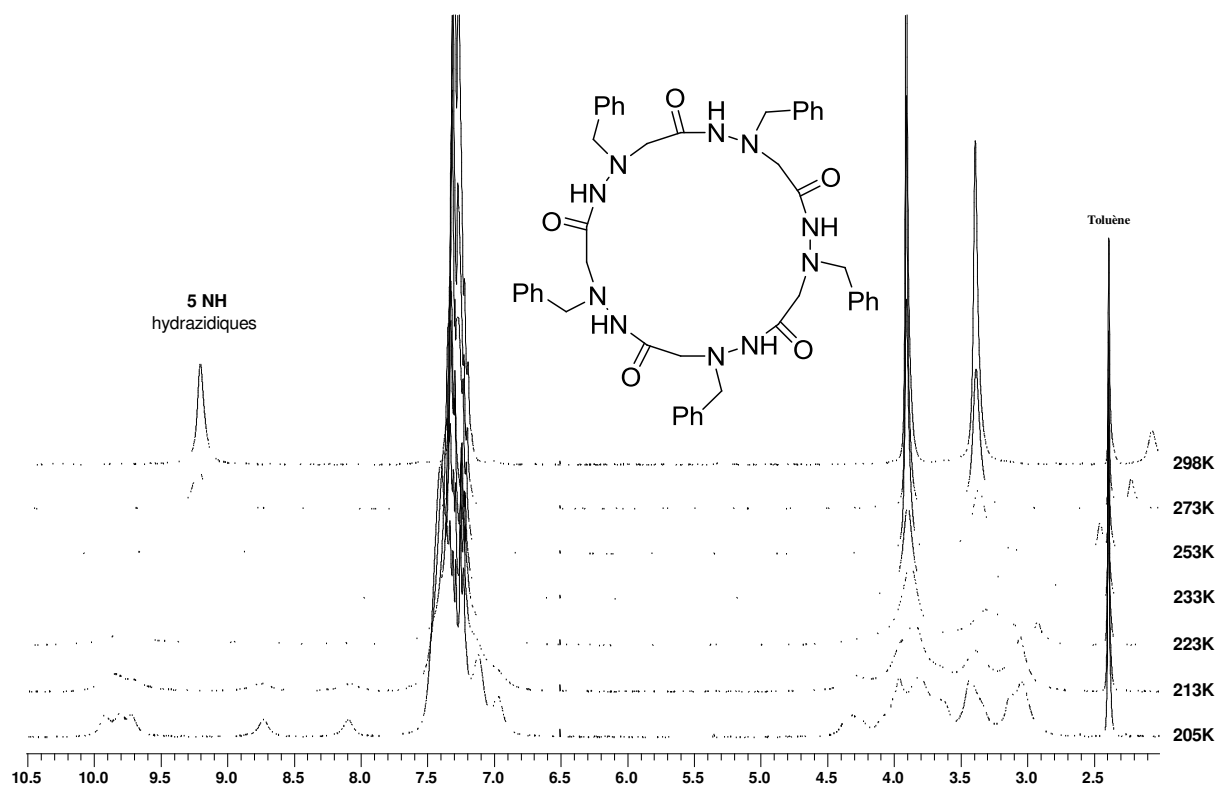


Figure 47 : Structure cristalline du cyclopentamère aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>5</sub>.

Le spectre RMN de ce macrocycle à température ambiante montre un singulet pour chacun des méthylènes et un singulet à 9.20ppm pour l'ensemble des NHs (spectre 5). L'abaissement de la température entraîne la différenciation de l'environnement de chacune des unités constitutives avec en particulier la décoalescence du signal NH en 5 nouveaux signaux situés entre 8 et 10ppm. A température ambiante, la disruption du réseau de liaison hydrogène est en délocalisation rapide sur l'ensemble des positions, qui sont toutes équiprobables. Un signal moyen est observé sur le spectre.



Spectre 5 : RMN  $^1\text{H}$  du pentamère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>5</sub> entre 298K et 205K (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

Les observations faites pour ces deux macrocycles nous ont amené à nous intéresser à la synthèse d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères dans lesquels la taille du cycle est réduite à 8 chaînons. Dans ces conditions, la conformation *E* des liens hydrazides devrait être favorisée et l'établissement d'hydrazinoturn rendue impossible. L'étude de ces cycles de taille moyenne intégrant deux unités aza- $\beta^3$ -aminoacides constitue un nouveau champ d'investigation de la chiralité de l'atome d'azote. Ce travail initial nous a amené également à nous intéresser à des isomères de constitution de ces d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères présentant deux liens hydrazide consécutifs et dans lesquels on retrouve le motif hydrazine avec ses deux atomes d'azote  $\text{sp}^3$  chiraux contigus (figure 48). L'ensemble de ce travail sera présenté dans le chapitre 4.

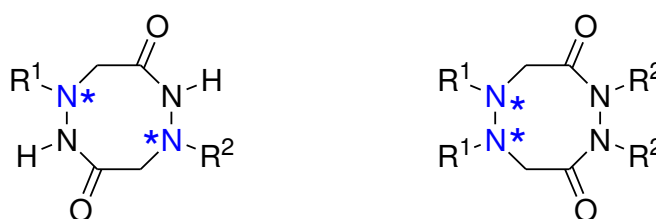


Figure 48

**CHAPITRE 2 : Influence de l'encombrement  
stérique des chaînes latérales sur la vitesse  
d'interconversion de macrocycles aza- $\beta^3$ -  
tétrapeptides et aza- $\beta^3$ -hexapeptides.**

## Introduction

L'étude bibliographique des petits cycles possédant le motif hydrazine (diaziridines, diazétidines, etc...) a montré que l'encombrement stérique des substituants portés par les atomes d'azote contigus conditionne leur vitesse d'inversion pyramidale.

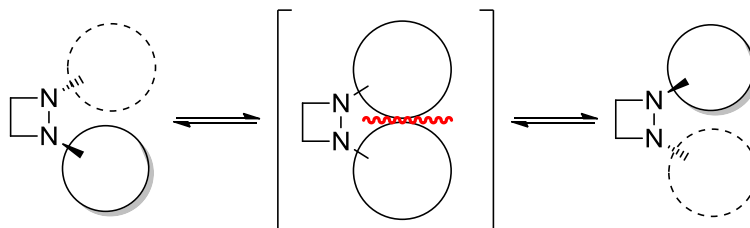


Figure 49 : Gène stérique lors de l'inversion de configuration des azotes dans une 1,2-diazétidine.

Le fragment N-N est également présent au niveau des liens hydrazides dans les macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques synthétisés dans notre équipe. Seul l'azote  $N^\alpha$  y est substitué puisque le groupement  $N_\beta H$  hydrazidique est indispensable au maintien de la conformation du squelette.

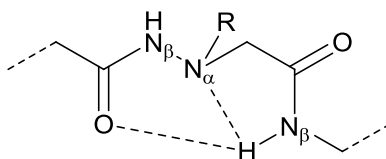
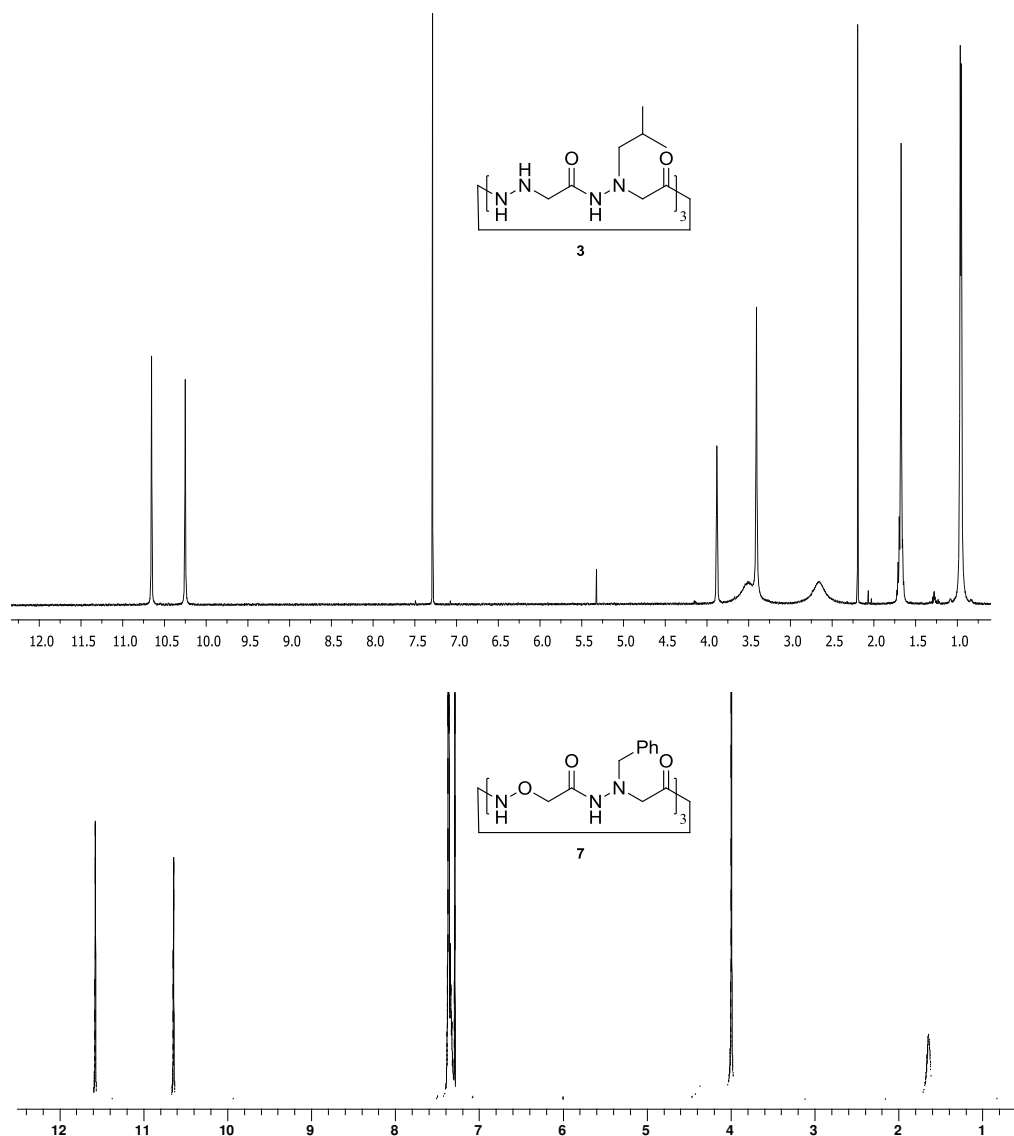


Figure 50 : Hydrazinoturn en  $C_8$  ; structure secondaire itérative essentielle au maintien de la configuration du squelette.

L'effet stérique observé dans les petits cycles évoqués ci-dessus n'est donc pas reproduit à l'identique dans ces macrocycles. Cependant, au cours de son travail sur la refunctionalisation des aza- $\beta^3$ -peptides, Arnaud Salaün a observé que sur le spectre RMN  $^1H$  du macrocycle aza- $\beta^3$ -(H- $^i$ Bu) $_3$  **3**, obtenu par débenzylation du macrocycle aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu) $_3$  **1**, les signaux des groupements  $CH_2$  du squelette sont des singulets, tandis que les déplacements chimiques des NHs hydrazides sont situés dans la zone habituelle, aux environs de 10ppm. Ce dernier point laisse penser que la structure secondaire du squelette est maintenue en dépit de l'absence des chaînes latérales. La même observation est faite sur le macrocycle  $(\alpha$ -aminoxyl(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn)) $_3$  **7** alternant l'unité aza- $\beta^3$ -(Bn) et acide  $\alpha$ -aminoxylacetic (spectre 6), connue pour induire une structuration en  $C_8$  analogue à l'hydrazinoturn<sup>49</sup>.

<sup>49</sup> Salaün, A.; Thèse de doctorat; Université de Rennes I; 2005, 76–80, 134–136



Spectre 6 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  des composés aza- $\beta^3$ -(H<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **3** (en haut) et (α-aminoxy(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn))<sub>3</sub> **7** (en bas) (298K, CDCl<sub>3</sub>).

L'état solide de ces deux composés montre d'ailleurs une organisation quasi identique, qui reproduit la conformation observée dans le cas du composé aza- $\beta^3$ -(Bn<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** (figure 51).

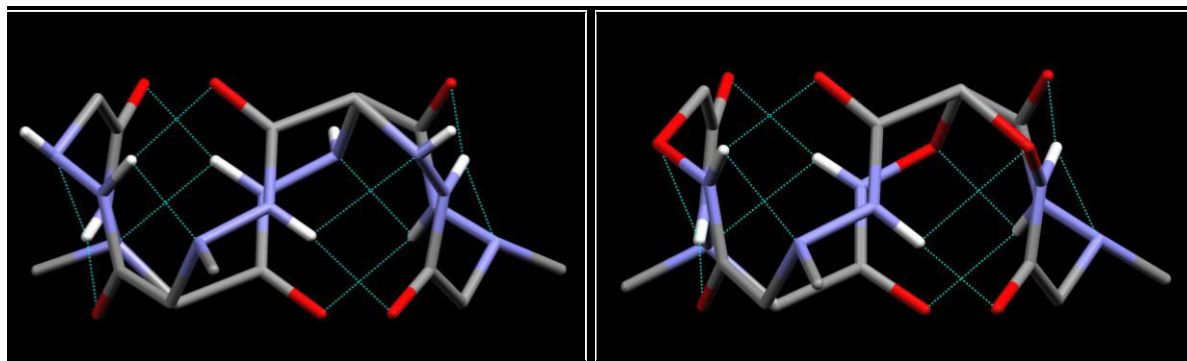


Figure 51 : Conformation du squelette principal (vue de côté) des composés aza- $\beta^3$ -(Bn<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** (gauche) et (α-aminoxy(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn))<sub>3</sub> **7** (droite).



La figure 52 montre que l'abaissement de la température d'enregistrement du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé ( $\alpha$ -aminoxyl(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn))<sub>3</sub> **7** s'accompagne de la décoalescence progressive des singulets méthylénique conduisant à leur transformation en système AB. Le même phénomène est observé pour le macrocycle aza- $\beta^3$ -(H- $^i$ Bu)<sub>3</sub> **3** (figure 53).

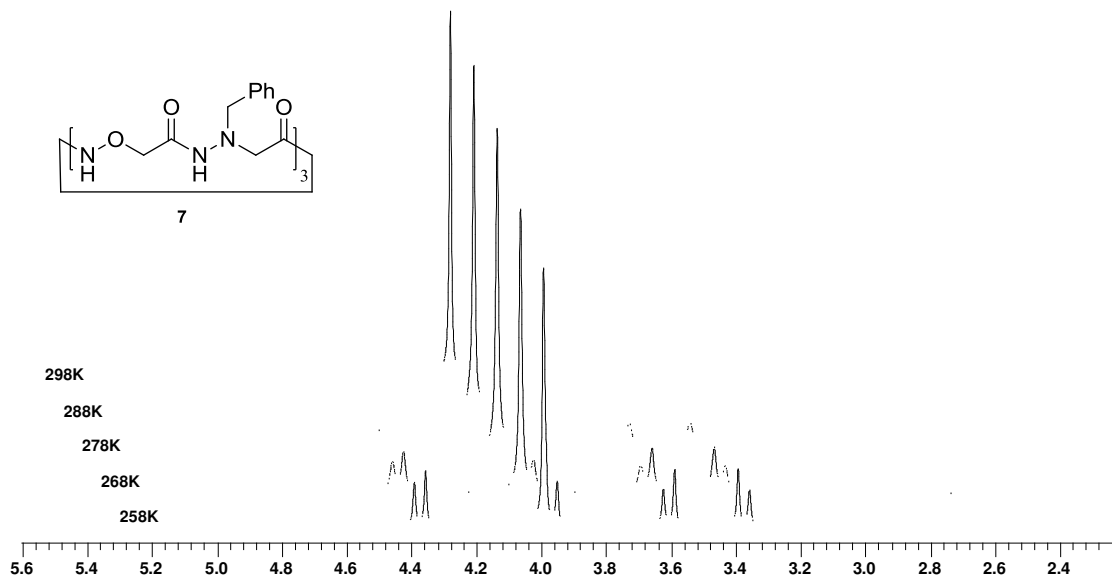


Figure 52 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé ( $\alpha$ -aminoxyl(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn))<sub>3</sub> **7** entre 298K et 258K (CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup> M).

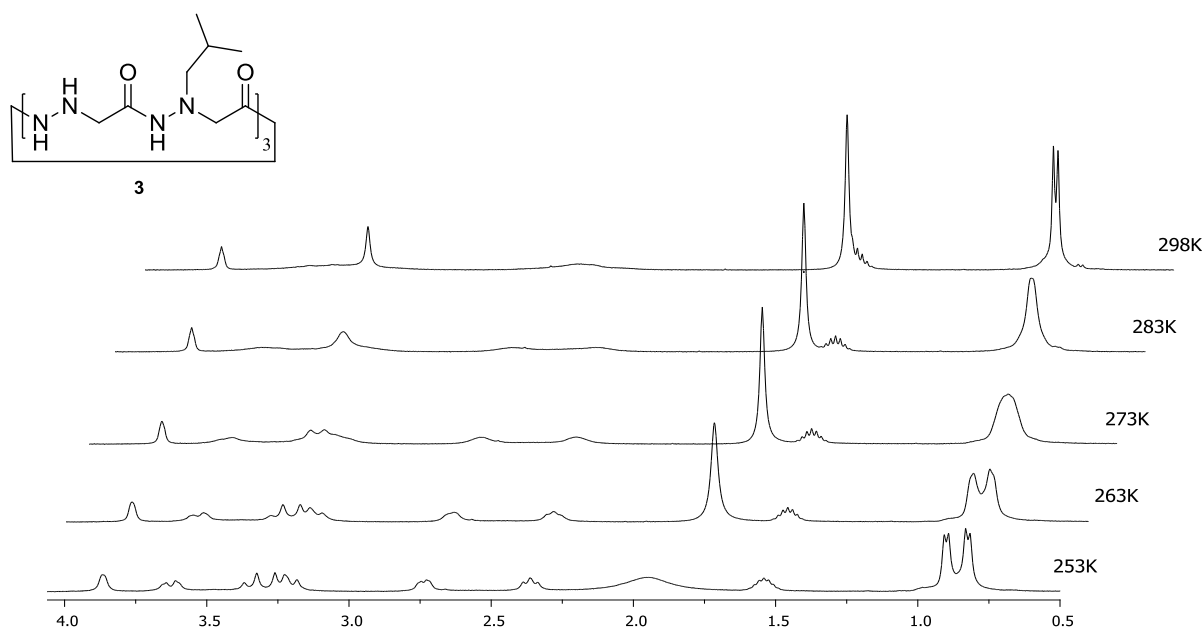


Figure 53 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé aza- $\beta^3$ -(H- $^i$ Bu)<sub>3</sub> **3** entre 298K et 253K (400MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>).

Il est donc raisonnable de faire l'hypothèse que les méthylènes-singulets observés sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  des macrocycles aza- $\beta^3$ -(H- $^i$ Bu)<sub>3</sub> **3** et ( $\alpha$ -aminoxyl(Gly)-aza- $\beta^3$ -(Bn))<sub>3</sub> **7** traduisent une vitesse d'inversion du macrocycle plus élevée, par rapport à celle du macrocycle aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu)<sub>3</sub> **1**, liée à l'encombrement global moindre en périphérie du

squelette et donc que l'encombrement stérique des chaînes latérales impacte le niveau d'énergie de la barrière d'inversion des aza- $\beta^3$ -cyclopeptides. Sur la base de cette hypothèse, il est envisageable de parvenir à augmenter le niveau d'énergie de leur barrière d'inversion en y introduisant des chaînes latérales plus volumineuses. Puisque l'inversion pyramidale des atomes d'azote au sein du squelette est corrélée à l'inversion du macrocycle, ce travail méritait d'être entrepris afin d'évaluer la limite supérieure à cette barrière d'énergie compte tenu du caractère novateur des aza- $\beta^3$ -cyclopeptides dans le domaine de la chiralité de l'azote.

Parvenir à cet objectif imposait de franchir plusieurs étapes. Tout d'abord, il fallait préparer les aza- $\beta^3$ -aminoacides fortement encombrés indispensables. Il fallait ensuite que ces unités encombrées puissent être oligomérisées avec des rendements acceptables. Il fallait également que la macrocyclisation des oligomères soit compatible avec un fort encombrement stérique. L'obtention de macrocycles encombrés nous permettrait enfin de déterminer s'ils reproduisent la conformation observée pour les analogues moins encombrés, et de quantifier dans ce cas l'impact de l'encombrement des chaînes latérales sur la barrière d'inversion.

### Synthèse de monomères stériquement encombrés

Cette partie est consacrée à la synthèse des aza- $\beta^3$ -aminoesters Boc-protégés représentés sur la figure 54 ci-dessous, porteurs respectivement des chaînes latérales cyclohexyle (Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe) **9**, isopropyle (Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe) **10**, et tertibutyle (Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe) **11**. A titre de comparaison la synthèse de l'unité acide Boc-aza- $\beta^3$ -benzyle (Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH) **8**, également utilisée dans la synthèse de certains macrocycles encombrés, sera présentée.

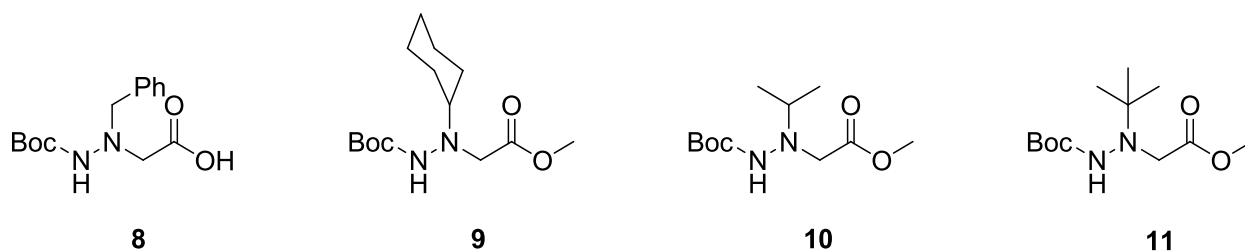


Figure 54

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** est obtenu selon le schéma réactionnel ci-dessous (figure 55).

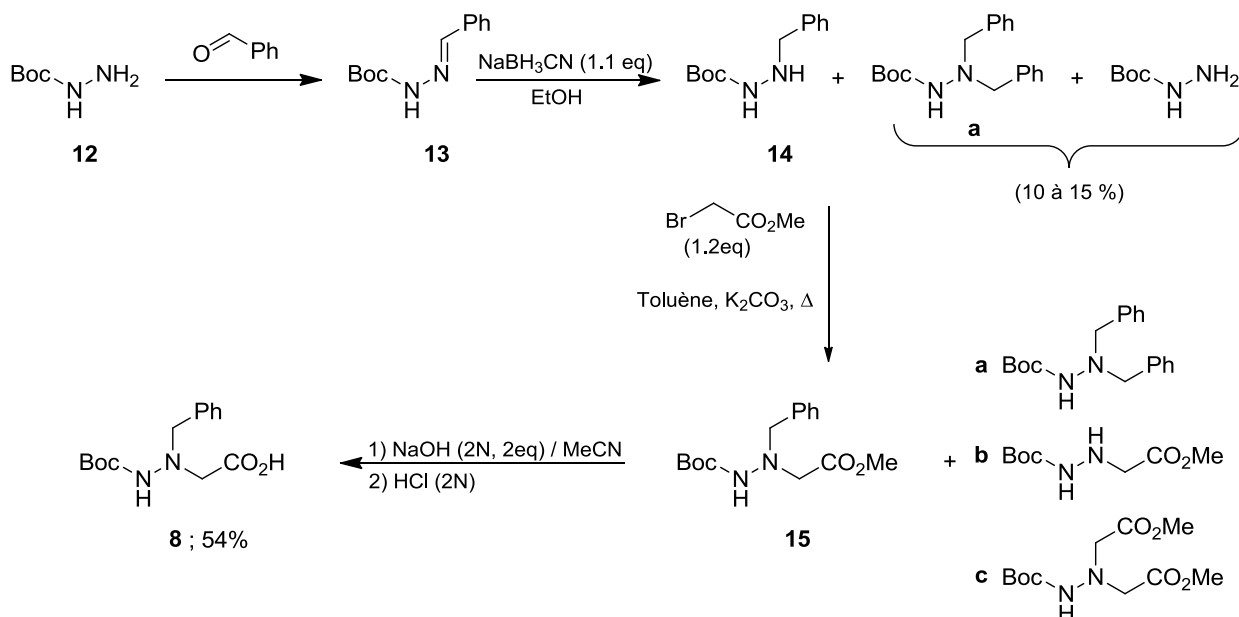


Figure 55 : Schéma de synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH 8.

La condensation du *tert*-butylcarbazate sur le benzaldéhyde donne l'hydrazone **13** correspondante de façon quantitative. Celle-ci est ensuite réduite par le cyanoborohydrure de sodium en milieu légèrement acide (pH 5-6). Lors de la réduction deux produits secondaires sont formés, une hydrazine disubstituée **a** et du *tert*-butylcarbazate. En partant de ce mélange, le bras ester est additionné sur le composé principal par substitution nucléophile sur le bromoacétate de méthyle. Le *tert*-butylcarbazate réagit également avec le bromoacétate de méthyle pour donner les produits **b** et **c**. La réaction de saponification est réalisée sur le mélange d'esters obtenu. En milieu basique, le carboxylate Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-O<sup>-</sup> ainsi que les carboxylates des sous-produits **b** et **c** restent en phase aqueuse permettant l'élimination du sous-produit **a** par lavage de la phase aqueuse à l'éther diéthylique. Ensuite la phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). L'acide aza- $\beta^3$ -benzyle (Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH) **8** est facilement isolé par extraction au dichlorométhane puisque les acides issus des composés **b** et **c**, très hydrosolubles, sont insolubles dans ce solvant. Le rendement global de la synthèse est de 54%.

Les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** et Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10** ont pu être obtenus selon les schémas réactionnels représentés sur la figure 56. La condensation du tertibutylcarbazate sur l'acétone est réalisée directement dans ce solvant et conduit quantitativement à l'hydrazone correspondante. La condensation avec la cyclohexanone est réalisée dans l'éther diéthylique et donne également l'hydrazone de manière quantitative. Ces hydrazones ont été réduites quantitativement par le cyanoborohydrure de sodium sans que l'on

observe la formation de produits secondaires, qui semble n'avoir lieu qu'à partir des aldhydrazones. Le bras ester a été introduit par une réaction de substitution nucléophile sur le bromoacétate de méthyle dans le cas des composés Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** et Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10**. Les rendements sur les deux étapes sont respectivement de 73% et 74%.

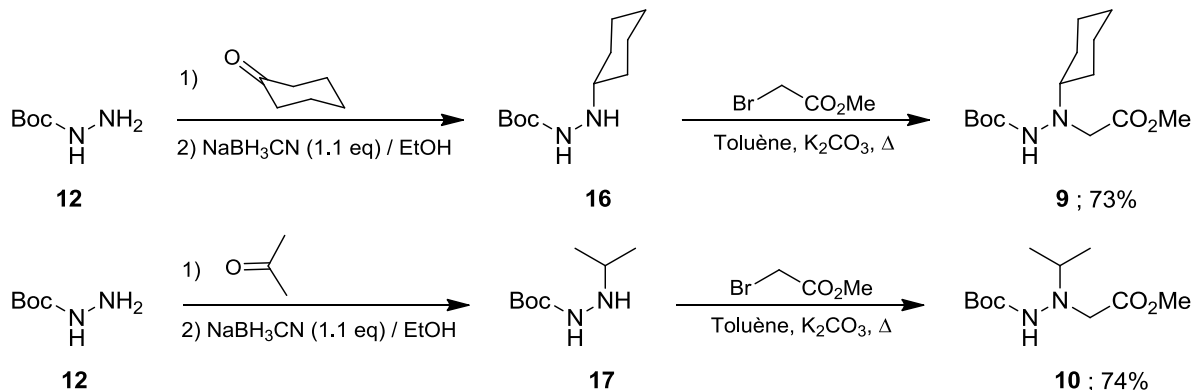


Figure 56 : Schéma de synthèse des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** et Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10**.

La construction du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** suit un schéma de synthèse légèrement différent des cas précédents, qui est résumé sur la figure 57.

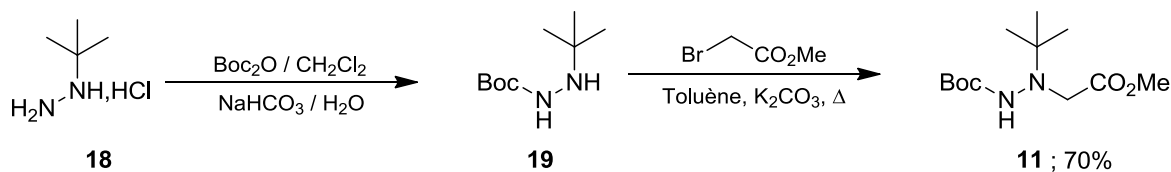


Figure 57 : Schéma de synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11**.

Une protection régiosélective de la fonction hydrazine du chlorhydrate de *tert*-butylhydrazine commercial par le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) est réalisée en milieu biphasique. L'agitation vigoureuse d'une solution de chlorhydrate de *tert*-butylhydrazine dans de l'hydrogénocarbonate molaire et d'une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans le dichlorométhane permet d'obtenir l'hydrazine **19** qui est isolée aisément dans la phase organique. Cette addition est régiosélective à 95% grâce à l'encombrement apporté par le groupement *tert*-butyle et permet de protéger préférentiellement l'atome d'azote non substitué. Finalement le bras ester est introduit de la même façon que pour les monomères précédemment décrits. Le produit Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** est obtenu avec un rendement sur les trois étapes de 70%.

L'obtention d'unités aza- $\beta^3$ -aminoacides encombrés ne pose donc pas de problèmes particuliers. Il s'avère même que les rendements de synthèse de ces nouveaux monomères sont globalement supérieurs à ceux impliquant la condensation d'un aldéhyde puisque l'étape réduction de l'hydrazone ne s'accompagne pas de formation de produits secondaires.

### Utilisation d'unités encombrées pour la synthèse de macrocycles cibles

A partir des monomères décrits précédemment, la synthèse des trois cyclotétramères aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (**20**), aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> (**21**), et aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> (**22**) et des trois cyclohexamères aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> (**23**), aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> (**24**), et aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> (**25**) a été entreprise (figure 58). Dans chaque série, les unités monomériques sont associées de façon à augmenter progressivement l'encombrement stérique des composés ciblés, l'encombrement maximal étant atteint pour le tétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> **22**. A l'instar de la synthèse peptidique, ou de la synthèse de composés aza- $\beta^3$ -peptidiques préalablement réalisées au laboratoire, l'obtention de macrocycles encombrés passe par la manipulation récurrente aux divers stades de la synthèse, des groupes protecteurs pour libérer les fonctions acide carboxylique C-terminale et hydrazine N-terminale, et par l'activation de la fonction acide carboxylique indispensable à la création des liens hydrazides. Au cours de ce travail, nous avons repris les conditions opératoires adoptées au laboratoire depuis plusieurs années. Nous verrons plus loin que ces conditions standards se sont révélées dans certains cas inopérantes et qu'il a fallu adapter les modes opératoires à l'encombrement stérique croissant des composés ou au comportement spécifique du monomère porteur de la chaîne latérale *tertio*-butyle.

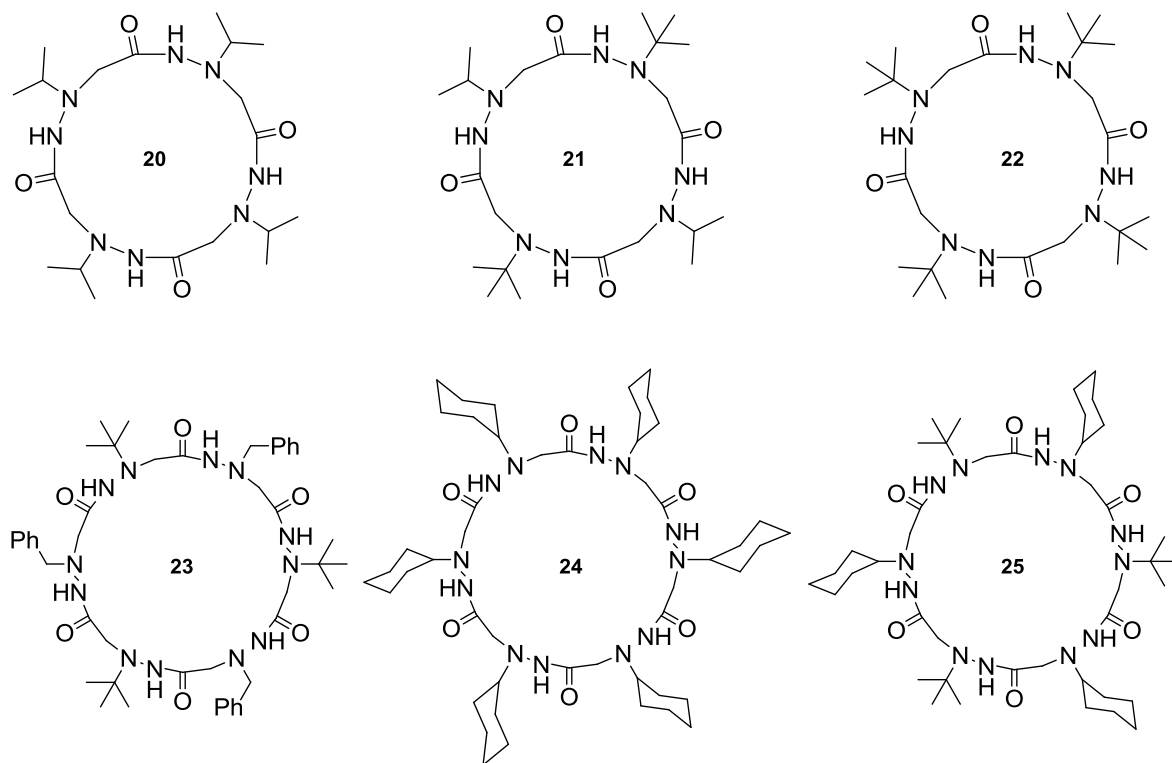


Figure 58

Cette partie est consacrée à la construction des oligomères, précurseurs des macrocycles représentés ci-dessus, via l'assemblage des unités encombrées synthétisées préalablement.

### Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>-OMe **31**

Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>-OMe **31** précurseur du macrocycle aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> **20** a été synthétisé par Clémence Mocquet durant ma période de stage de Master selon le schéma réactionnel ci-dessous (figure 59).

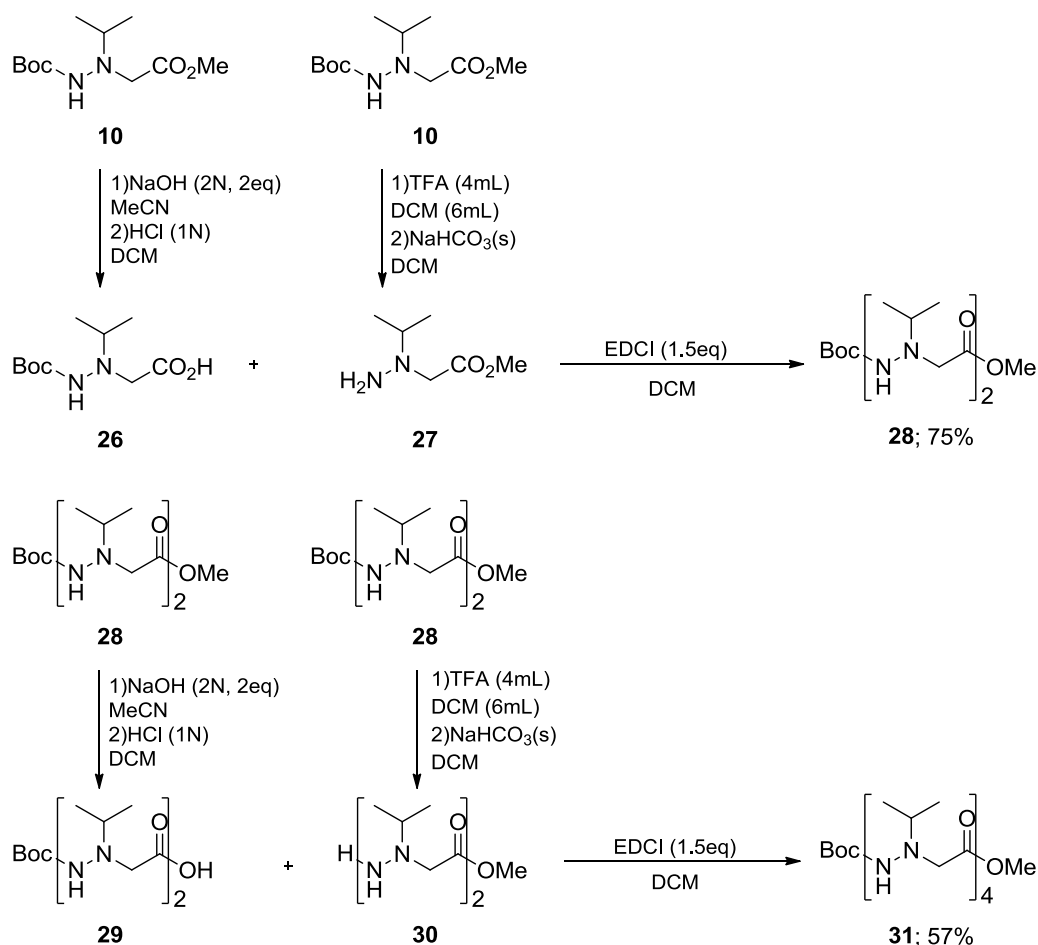


Figure 59 : Schéma de synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>-OMe **31**.

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **28** est construit à partir de deux résidus Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10**. L'un est saponifié avec une solution de soude pour donner l'acide correspondant Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OH **26** qui précipite lors de l'acidification avec une solution d'acide chlorhydrique. L'autre est mis en présence de TFA dans le dichlorométhane afin de donner le monomère N-déprotégé H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **27**. Ces deux monomères déprotégés sont couplés à l'aide d'EDCI dans le dichlorométhane pour donner le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **28**.

(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **28** avec rendement de 75%. Une partie du dimère est saponifiée comme précédemment décrit pour donner le Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OH **29**, l'autre est protonolysée dans les mêmes conditions que pour le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10** pour donner le dimère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **30**. Ces deux dimères sont couplés en présence d'EDCI dans le dichlorométhane et donnent le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>-OMe **31** avec un rendement de 57%.

### Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36**

Pour accéder au précurseur du macrocycle aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** nous avons appliqué la même stratégie de synthèse que celle utilisée par Clémence Mocquet pour la synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>-OMe **31**, à partir des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** et Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OH **26** comme présenté ci-après (figure 60).

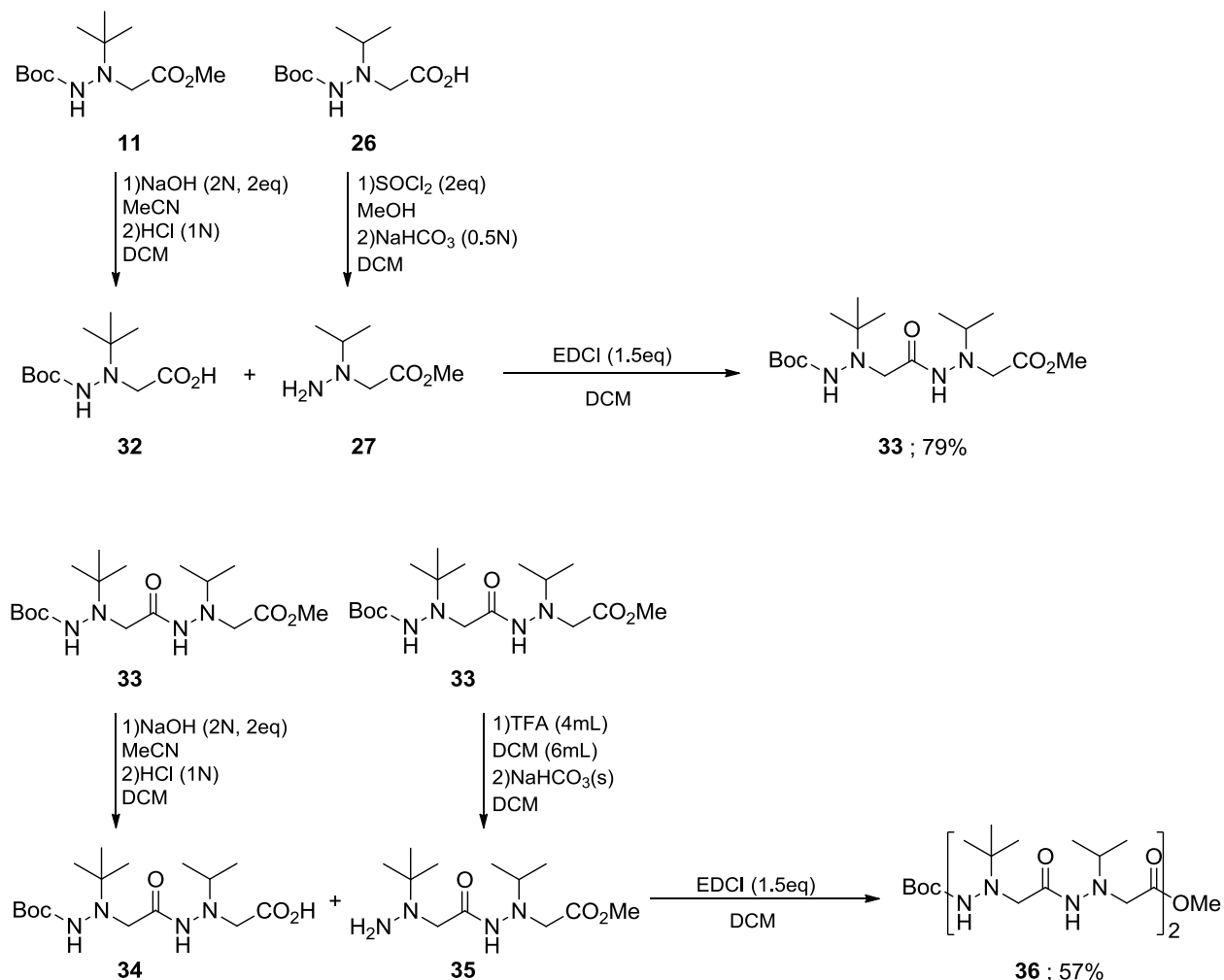
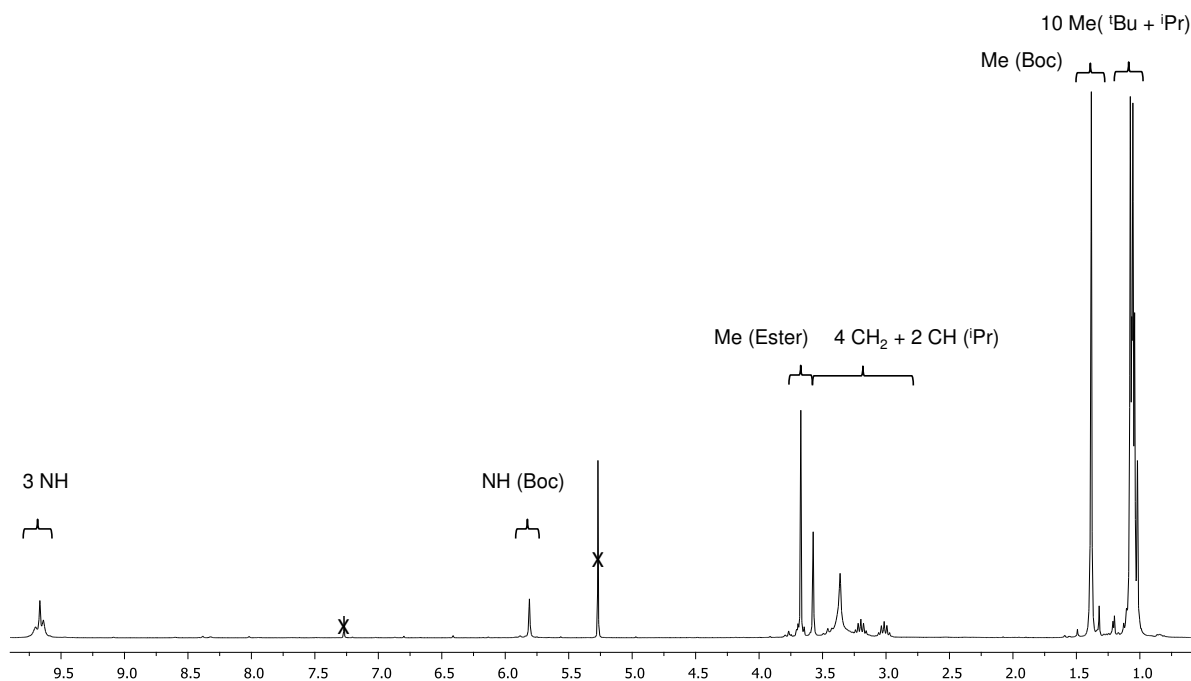


Figure 60 : Schéma de synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36**.

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** est obtenu comme décrit précédemment. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OH **26** quant à lui subit une inversion de protection par réaction avec le chlorure de thionyle dans le méthanol. La réaction entre l'acide et le chlorure de thionyle permet la formation du chlorure d'acyle correspondant Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OCl. L'acide chlorhydrique libéré lors de l'acylation permet de catalyser la protonolyse du groupement Boc *in situ*. Ces conditions opératoires permettent donc de passer de Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OH **26** à H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **27** en une seule étape. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **33** est obtenu par couplage, en présence d'EDCI, des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **27**. On remarque que malgré l'augmentation de l'encombrement stérique le rendement du couplage (79%) est comparable à celui du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **28** (75%). Les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OH **34** et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **35** sont synthétisés selon les procédures préalablement décrites avant d'être couplés pour donner le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36** avec un rendement de 57%.



Spectre 7 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36** (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

### Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-OMe **41**

La synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-OMe est réalisée selon le schéma réactionnel suivant (figure 61) :



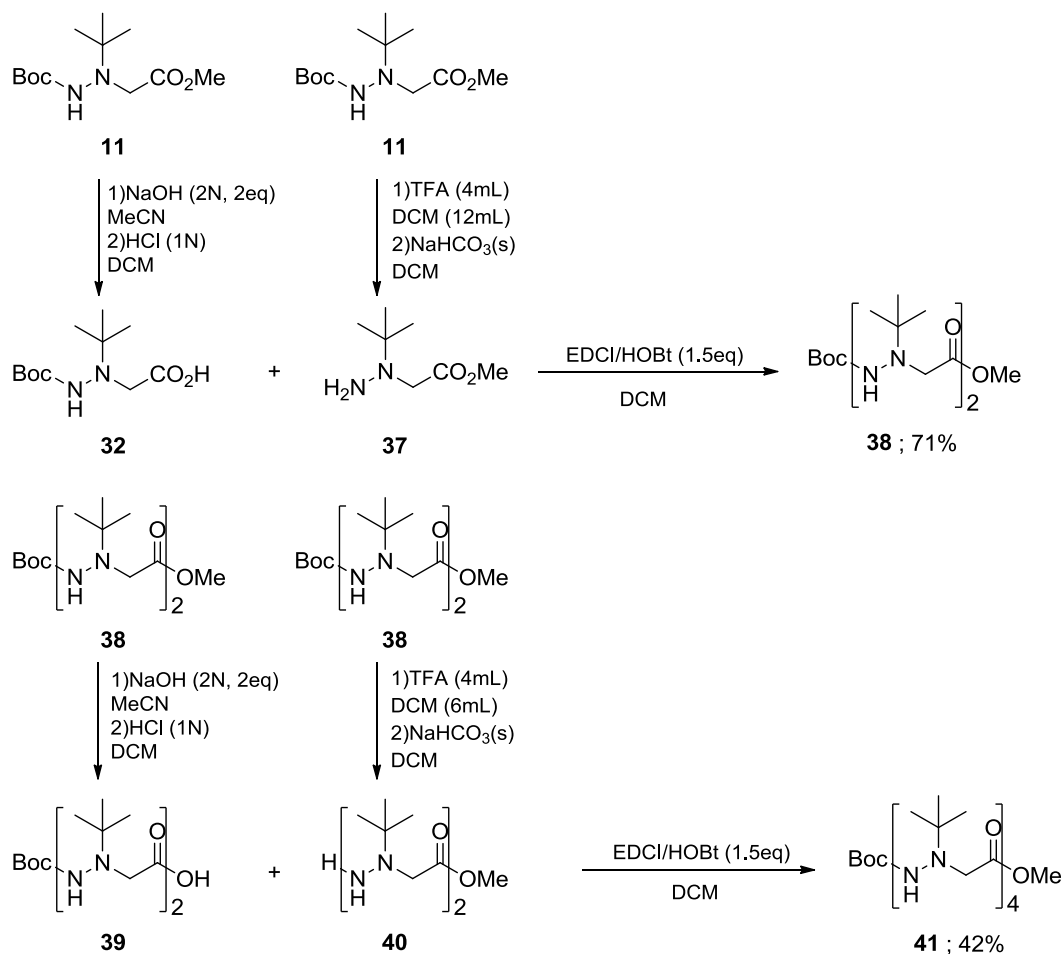


Figure 61 : Schéma de synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(tBu)<sub>4</sub>-OMe **41**.

Alors que la saponification du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(tBu)-OMe **11** ne pose aucun problème particulier nous avons rencontré des difficultés lors de sa protonolyse dans les conditions opératoires utilisées habituellement au laboratoire (4h dans un mélange TFA/dichlorométhane 4mL/6mL). La réaction étant incomplète, nous avons augmenté le temps de réaction ce qui a entraîné une dégradation partielle du produit attendu. L'examen des spectres RMN obtenu nous a permis de comprendre que, dans ces conditions, la protonation de l'atome d'azote alpha entraîne la perte de la chaîne latérale par libération d'isobutène (schéma 9).

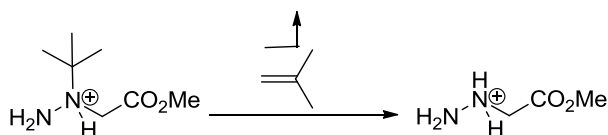
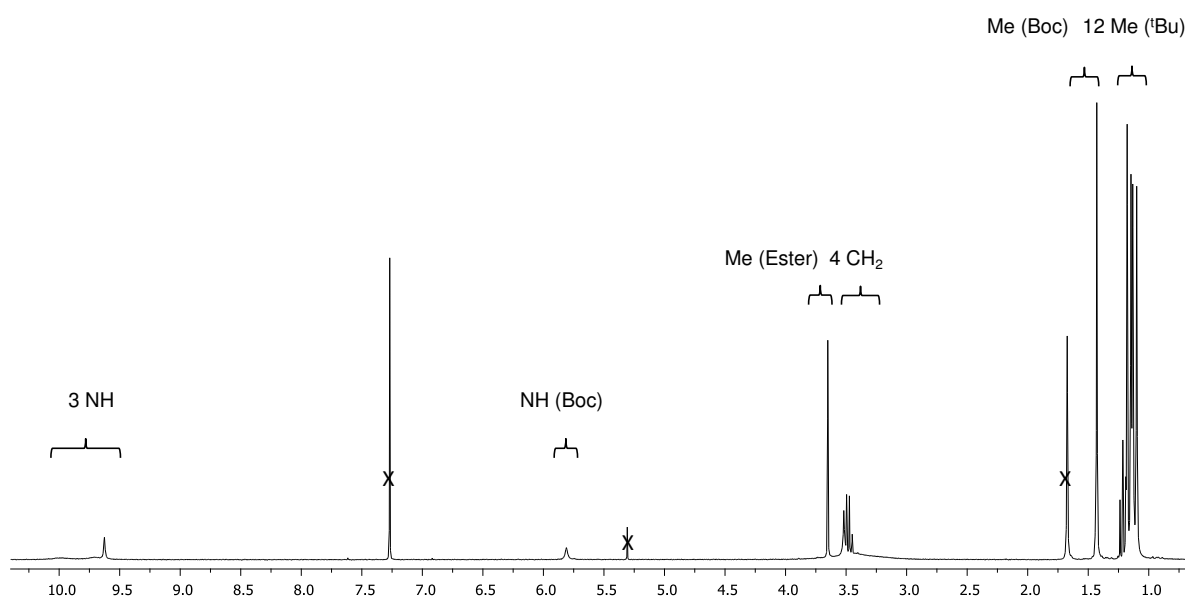


Schéma 9 : Perte du groupement tertibutyle sous forme d'isobutène en milieu acide concentré.

Pour tenter de résoudre ce problème plusieurs tests ont été effectués en changeant les conditions opératoires standards (concentration en acide, temps de réaction). Nous avons

finalement réussi à optimiser cette réaction et à obtenir le composé H- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)-OMe **37** proprement en diluant d'avantage l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (rapport 1/4 au lieu de 2/3) et en laissant agir une vingtaine d'heures (au lieu des quatre heures habituelles).

Le couplage entre les résidus Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)-OH **32** et H- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)-OMe **37** en présence d'EDCI ne donne pas de résultat satisfaisant (réaction incomplète même avec un temps de réaction plus long). L'augmentation de l'encombrement stérique dans ce cas semble rendre le couplage plus difficile. Nous avons donc associé l'HOBt à l'EDCI dans des proportions stœchiométriques. Grâce à cette méthode il a été possible d'obtenir le dimère Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>2</sub>-OMe **38** avec un rendement de 71%. Contrairement aux difficultés rencontrées pour éliminer le groupe protecteur Boc dans le cas du monomère Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)-OMe **11**, les conditions de protonolyse standards s'appliquent sans problème au dimère Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>2</sub>-OMe **38**, et le dimère N-déprotégé H- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>2</sub>-OMe **40** est obtenu proprement et quantitativement. A nouveau, nous avons dû augmenter le temps de réaction et utiliser un double excès de réactifs EDCI/HOBt pour obtenir le couplage entre les dimères déprotégés Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>2</sub>-OH **39** et H- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>2</sub>-OMe **40**. Malgré cela, le tétramère Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>4</sub>-OMe **41** n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 42% après précipitation dans l'éther diéthylique. L'encombrement important de la chaîne latérale tertibutyle rend donc difficile l'obtention d'oligomère de taille croissante composé uniquement d'unités Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)-OMe **11** dans nos conditions standards et nous ne sommes pas parvenus à construire d'oligomères de taille supérieure dans cette série.



Spectre 8 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du tétramère Boc- $\alpha$ - $\beta^3$ -( $t$ Bu)<sub>4</sub>-OMe **41** (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

## Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48**

Pour la synthèse de cet hexamère, nous utilisons une stratégie de couplage de type [1+1] puis [2+2] et enfin [2+4] comme exposé sur le schéma suivant (figure 62) :

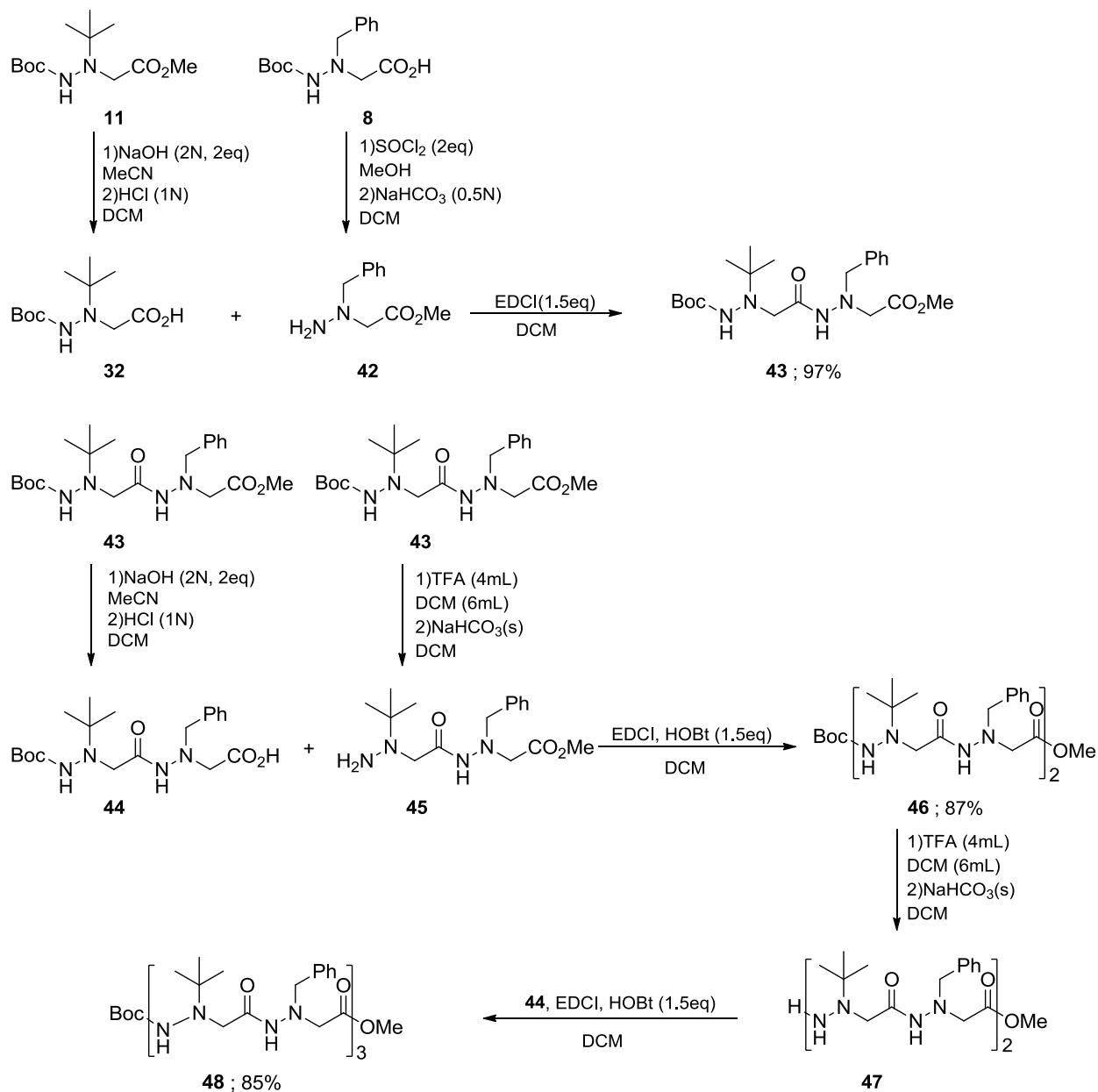
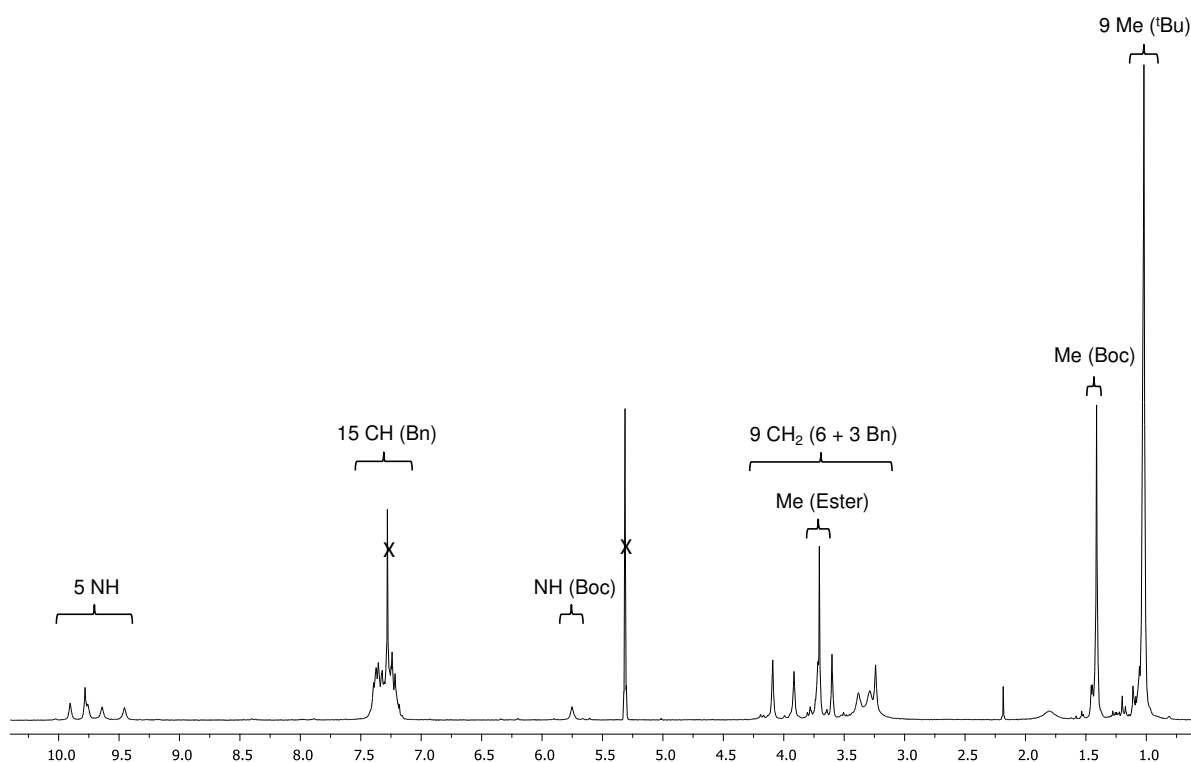


Figure 62 : Schéma de synthèse l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48**.

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** est obtenu comme décrit précédemment. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** quant à lui subit une inversion de protection par réaction avec le chlorure de thionyle dans le méthanol. Les produits sont ensuite couplés en présence d'EDCI dans le dichlorométhane donnant le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** avec un rendement de 97%. Une partie est alors saponifiée comme décrit précédemment permettant

l'obtention du composé Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44**. L'action de l'acide trifluoroacétique sur le composé Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** permet de libérer l'hydrazine de son groupement protecteur Boc. Les composés Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **45** sont couplés en présence d'EDCI et également d'HOBt afin d'éviter d'avoir une réaction incomplète et/ou d'avoir un faible rendement du à l'encombrement stérique des chaînes latérales et à l'augmentation de la taille des unités à coupler. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe **46** est obtenu avec un rendement de 87%. Celui-ci est ensuite protonolysé comme décrit précédemment avant d'être couplé avec le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** et de donner l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48** avec un rendement de 85%.



Spectre 9 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48** (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

### Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56**

L'hexamère précurseur du macrocycle aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** est préparé à partir du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** suivant une stratégie de couplage [1+1] puis [2+1] puis [3+3] dans ce cas puisque toutes les chaînes latérales sont des cyclohexyles (figure 63).

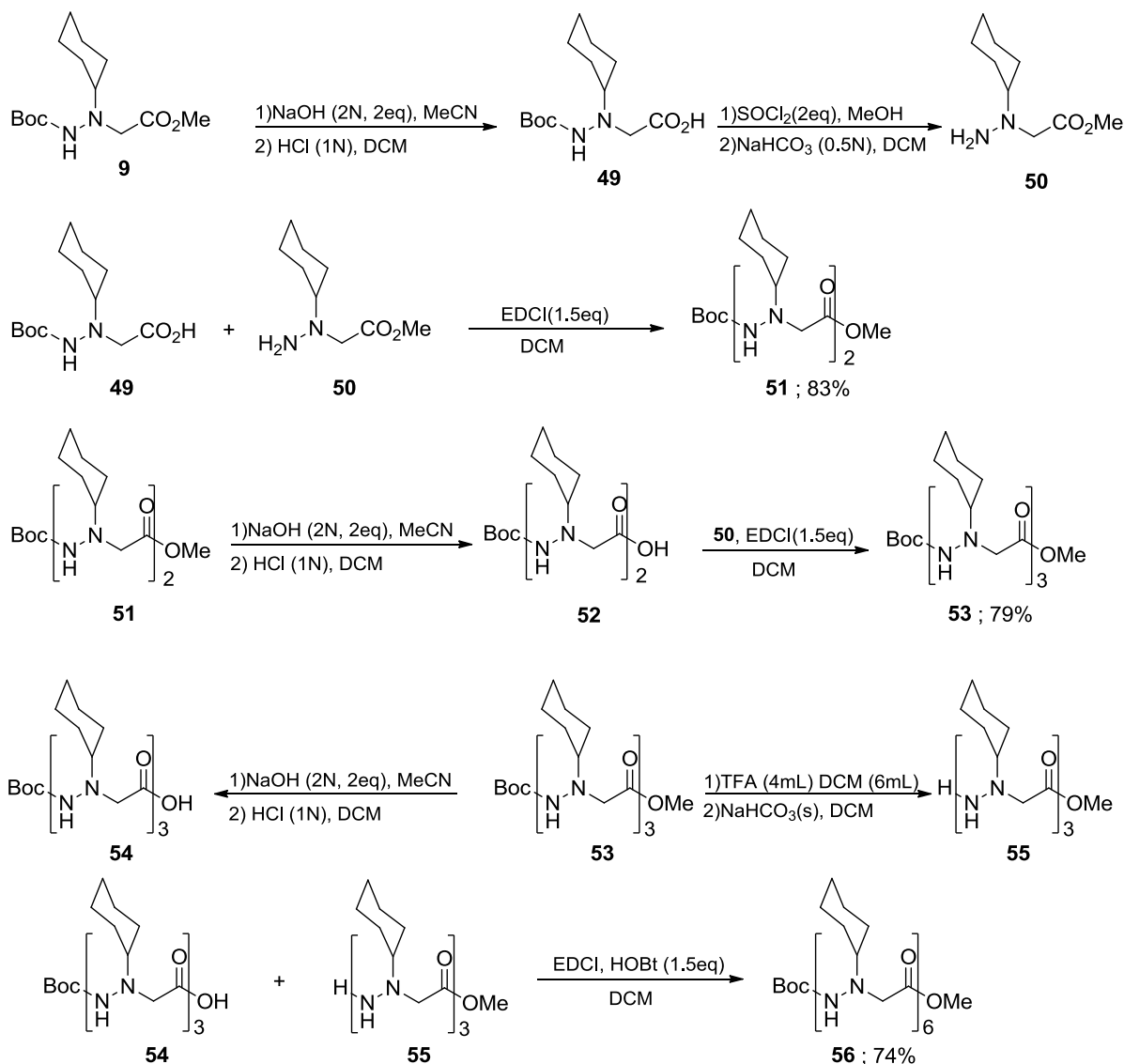
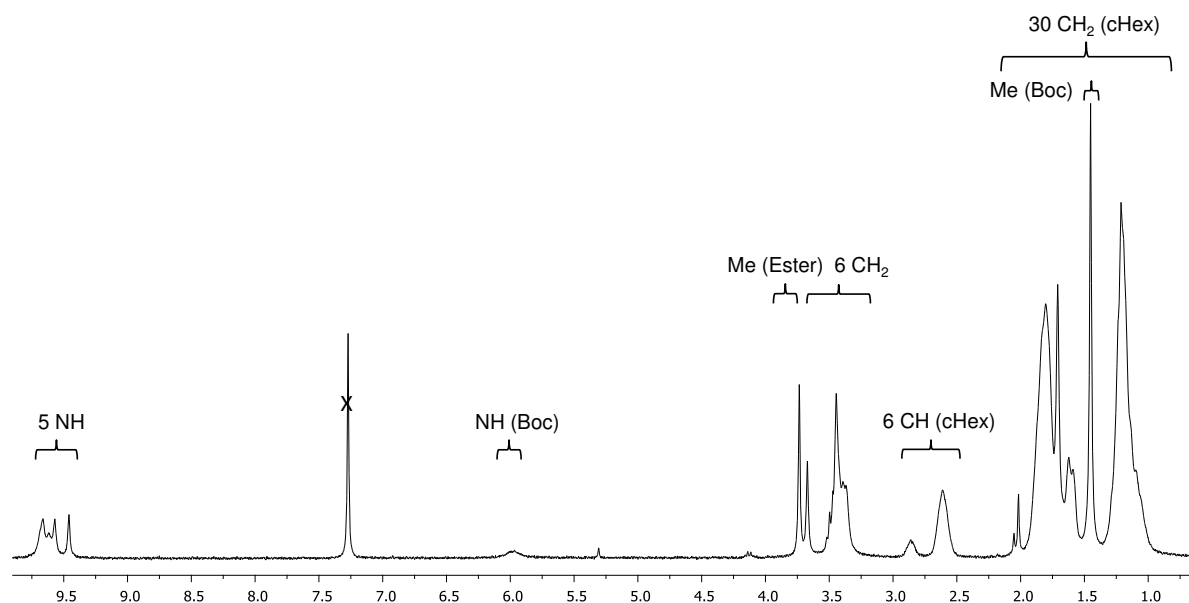


Figure 63 : Schéma de synthèse l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe 56.

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** est saponifié avec une solution de soude 2N dans l'acétonitrile. L'acide correspondant précipite lors de l'acidification. Une partie est ensuite mise en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol ce qui permet d'opérer une inversion de protection de façon quantitative, comme décrit précédemment, donnant le produit H-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **50** qui est ensuite couplé avec l'acide Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** en présence d'EDCI dans le dichlorométhane. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** est obtenu avec un rendement de 83%. Celui-ci est donc saponifié comme décrit précédemment avant d'être couplé en présence d'EDCI avec H-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **50**. Le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53** est obtenu avec un rendement de 79%. Une partie du composé est saponifiée tandis que l'autre partie subit une protonolyse dans l'acide trifluoroacétique. Les composés

Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OH **54** et H-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **55** sont ensuite couplés en présence d'EDCI et d'HOBt dans le dichlorométhane pour donner l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56** avec un rendement de 74% après précipitation dans l'acétonitrile.



Spectre 10 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56** (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

### Synthèse de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub>-OMe **62**

L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub>-OMe **62** a été obtenu à partir des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** et Boc-aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )-OMe **11**. Nous avons utilisé la même stratégie de couplage que pour la construction du composé Boc-aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ -Bn)<sub>3</sub>-OMe **48** pour obtenir l'hexamère précurseur du macrocycle aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25** comme le montre le schéma réactionnel ci-après (figure 64).

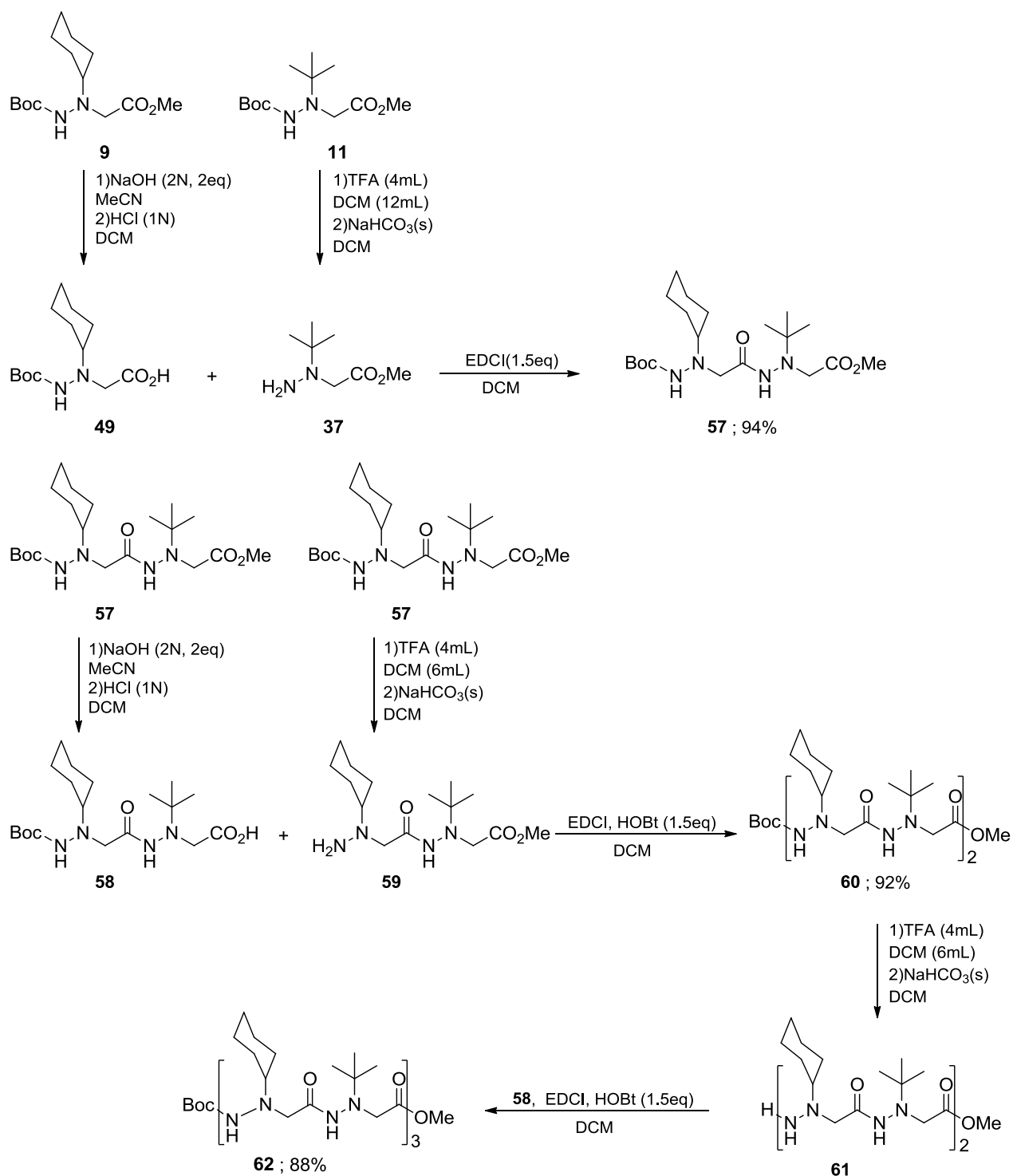
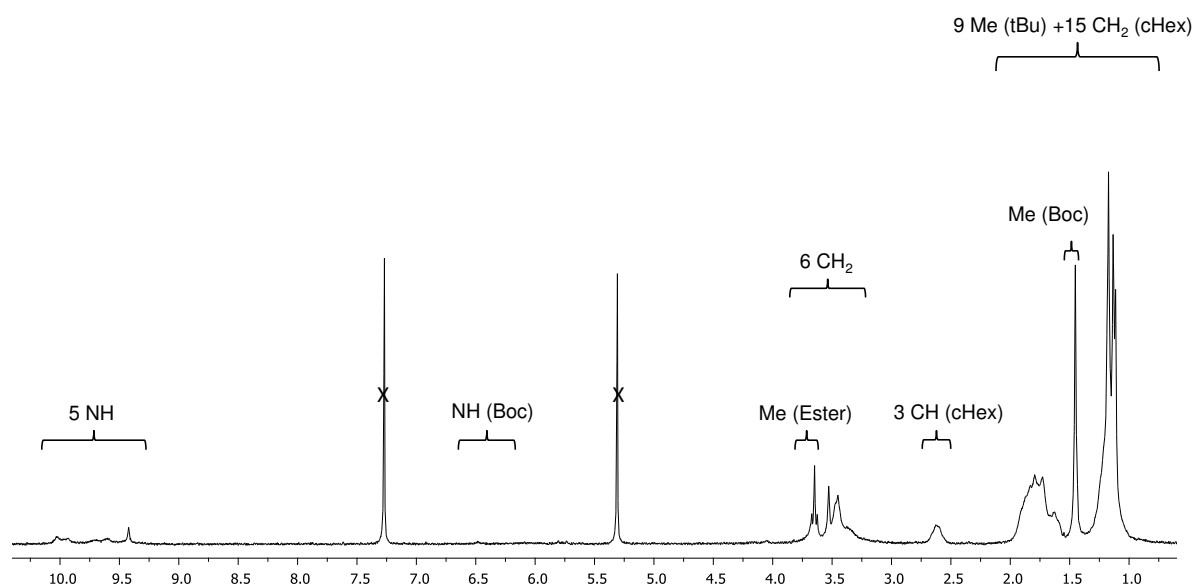


Figure 64 : Schéma de synthèse l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe **62**.

L'acide Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** est obtenu comme précédemment. Le composé H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **37** est obtenu grâce aux nouvelles conditions opératoires décrites plus haut. Les monomères déprotégés sont ensuite couplés en présence d'EDCI dans le dichlorométhane pour donner le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **57** avec un rendement de 94%. Une partie de celui-ci est saponifiée et l'autre protonolysée. Le couplage entre les dimères Boc-

aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OH **58** et H-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **59** permet d'obtenir le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **60** avec un rendement de 92%. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OH **58** est ensuite couplé au tétramère H-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **61**. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe **62** est obtenu avec un rendement de 88%.



Spectre 11 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe **62** (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

Cette partie du travail nous a permis d'obtenir une série d'oligomères d'encombrement variable et montre que nos conditions standards s'appliquent dans la majorité des cas. Malheureusement, la construction d'oligomères de taille croissante constitués exclusivement de l'unité Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11**, porteuse de la chaîne latérale tertibutyle, s'avère beaucoup moins efficace dans ces conditions puisque nous n'avons pas pu dépasser le stade du tétramère. D'autres agents de couplage mériteraient d'être testés pour tenter de résoudre cette difficulté. Néanmoins, avec cette série de précurseurs en main, nous avons pu poursuivre notre objectif en réalisant les réactions de macrocyclisation dans le but d'obtenir les macrocycles cibles.

## Synthèse des macrocycles cibles

Les étapes de macrocyclisation ont été réalisées dans les conditions préalablement définies au laboratoire. Après déprotection des extrémités C-terminale puis N-terminale de l'oligomère précurseur, la macrocyclisation est réalisée en milieu dilué (10<sup>-3</sup> molaire) afin de favoriser la réaction intramoléculaire. Elle nécessite un large excès en agents de couplage (EDCI et HOBt) pour compenser la dilution importante. Cet excès en agent de couplage est également de nature à contrebalancer l'impact de l'encombrement stérique observé lors de la



synthèse des oligomères précurseurs. En effet la macrocyclisation nécessitant une forte compaction de l'oligomère, l'impact de la gêne stérique devrait être exacerbée à ce dernier stade de la synthèse.

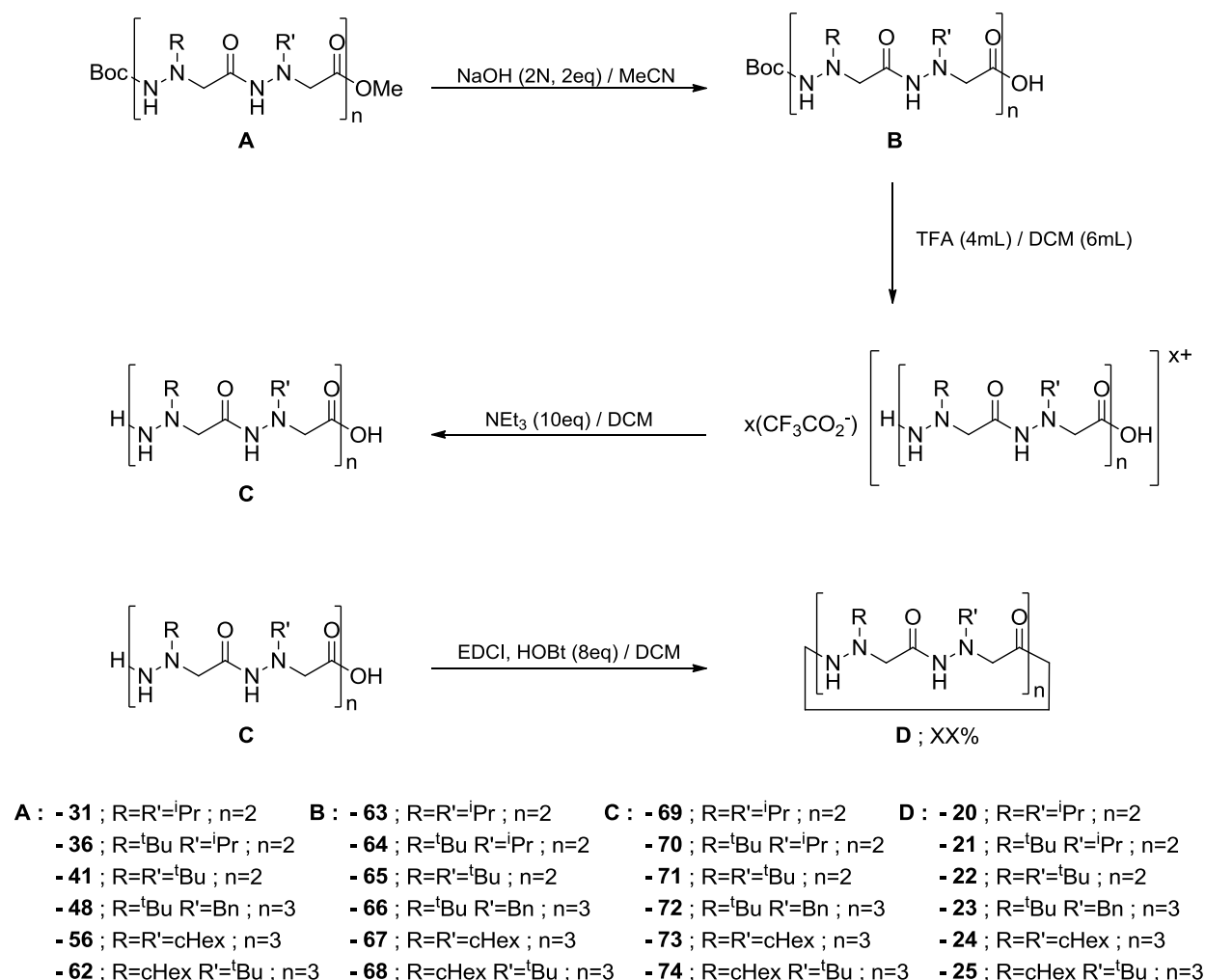


Figure 65 : Schéma réactionnel général des étapes de cyclisation.

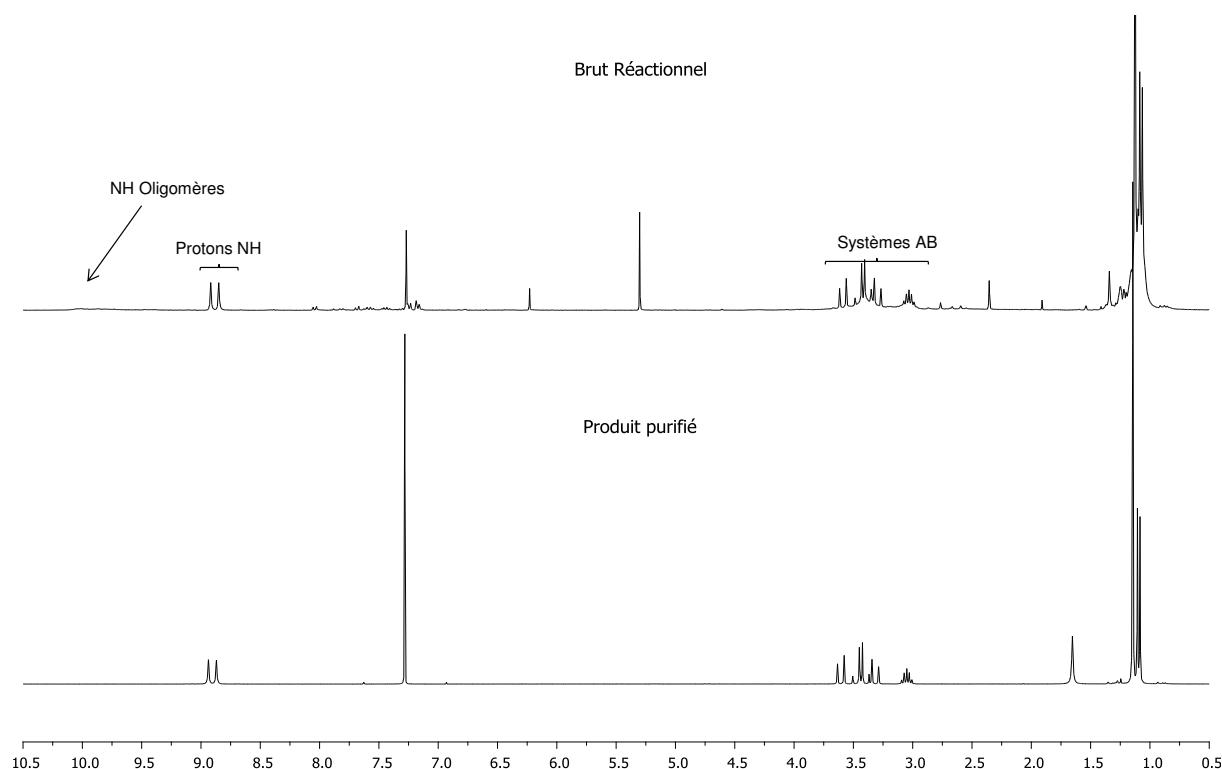
L'extrémité C-terminale est déprotégée par saponification de l'oligomère précurseur Boc-aza- $\beta^3$ -(R-R')<sub>n</sub>-OMe (**A**). Pour déprotéger la fonction N-terminale, l'acide Boc-aza- $\beta^3$ -(R-R')<sub>n</sub>-OH (**B**) est mis en solution dans un mélange DCM/TFA (3/2). L'oligomère déprotégé se trouve alors sous forme de sel de TFA, associé à un nombre x d'ion trifluoroacétate (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) dépendant du nombre de NH protoné. L'évaporation des solvants permet l'obtention d'une huile qui est reprise trois fois dans le toluène, afin de co-évaporer une grande partie du TFA en excès, puis trois fois avec du dichlorométhane pour éliminer le toluène résiduel. Le sel [(H-aza- $\beta^3$ -(R-R')<sub>n</sub>-OH)<sup>x+</sup>, x(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>)], d'aspect mousseux, est ensuite dissout dans une solution de dichlorométhane en présence d'un large excès de triéthylamine afin de neutraliser l'acide trifluoroacétique et de libérer la fonction hydrazine N-

terminale. Cette solution contenant l'oligomère précurseur H-aza- $\beta^3$ -(R-R')<sub>n</sub>-OH (**C**) est ajoutée lentement dans une solution de dichlorométhane contenant les agents de couplages en excès (figure 65).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des bruts réactionnels, illustrés par le spectre du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-}^i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> **21** (spectre 12), indiquent que les cycles attendus sont présents puisque l'on voit nettement les signaux NHs dans les zones caractéristiques définies par Arnaud Salaün au cours de sa thèse (tableau 8), excepté dans le cas du macrocycle aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub> **22** qui sera commenté indépendamment. La zone des protons méthyléniques laisse apparaître les systèmes AB caractéristiques des macrocycles aza- $\beta^3$ -cyclopeptidiques.

<b>Cyclotétramères</b>	9.2 ppm	<	$\delta_{\text{NHlié}}$	<	8.7 ppm
<b>Cyclohexamères</b>	10.5 ppm	<	$\delta_{\text{NHlié}}$	<	9.8 ppm

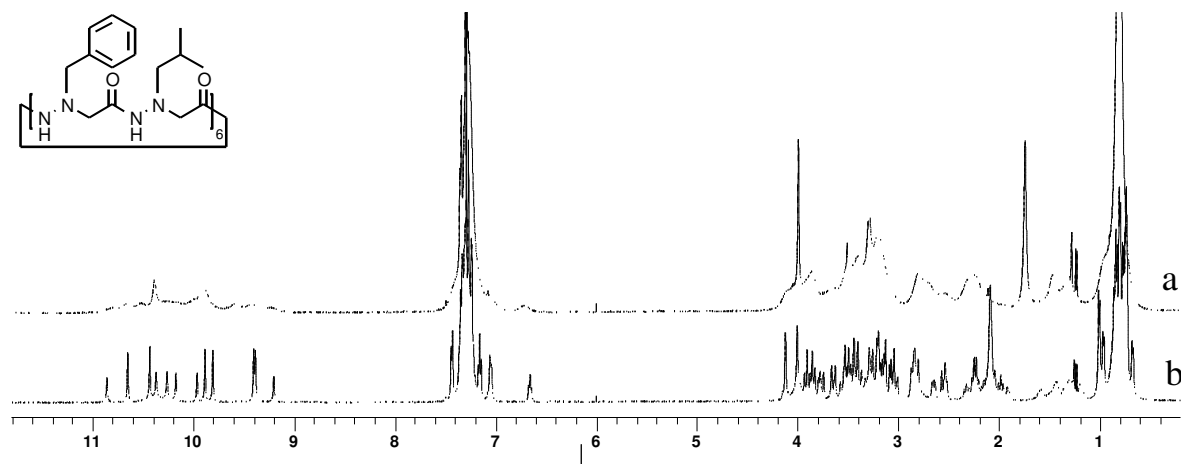
Tableau 8: Zone de déplacements chimiques standards des groupes NHs dans les aza- $\beta^3$ -cyclotétramères et aza- $\beta^3$ -cyclohexamères.



Spectre 12 : RMN  $^1\text{H}$  du composé aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-}^i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> **21** avant et après purification (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des bruts réactionnels montrent systématiquement des signaux larges dans la zone des protons méthylénique et également entre 9ppm et 11ppm. En dépit des conditions de haute dilution, on ne peut exclure des couplages intermoléculaires entre entités tétramériques et la macrocyclisation d'oligomères de taille supérieure (8 unités, 12 unités, 16 unités, etc...) issus de tels couplages qui expliqueraient la présence de ces signaux mal

définis. A l'appui de cette hypothèse, sont présentés ci-dessous les spectres du cyclododécamère aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>6</sub> préparé par Arnaud Salaün au cours de sa thèse<sup>50</sup>. On y voit qu'à température ambiante (298K), ce macrocycle présente des signaux mal définis qui ne sont résolus que par abaissement de la température à 265K. La présence, en particulier, de NHs larges entre 9 et 11ppm suggère fortement que la synthèse des macrocycles encombrés s'accompagne vraisemblablement de la formation de macrocycles de taille supérieure que nous n'avons cependant pas cherché à isoler et caractériser.



Spectre 13 : RMN <sup>1</sup>H du dodécamère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>6</sub> (500 MHz, 10<sup>-2</sup> M, CDCl<sub>3</sub>)

a) T=298K b) T=265K.

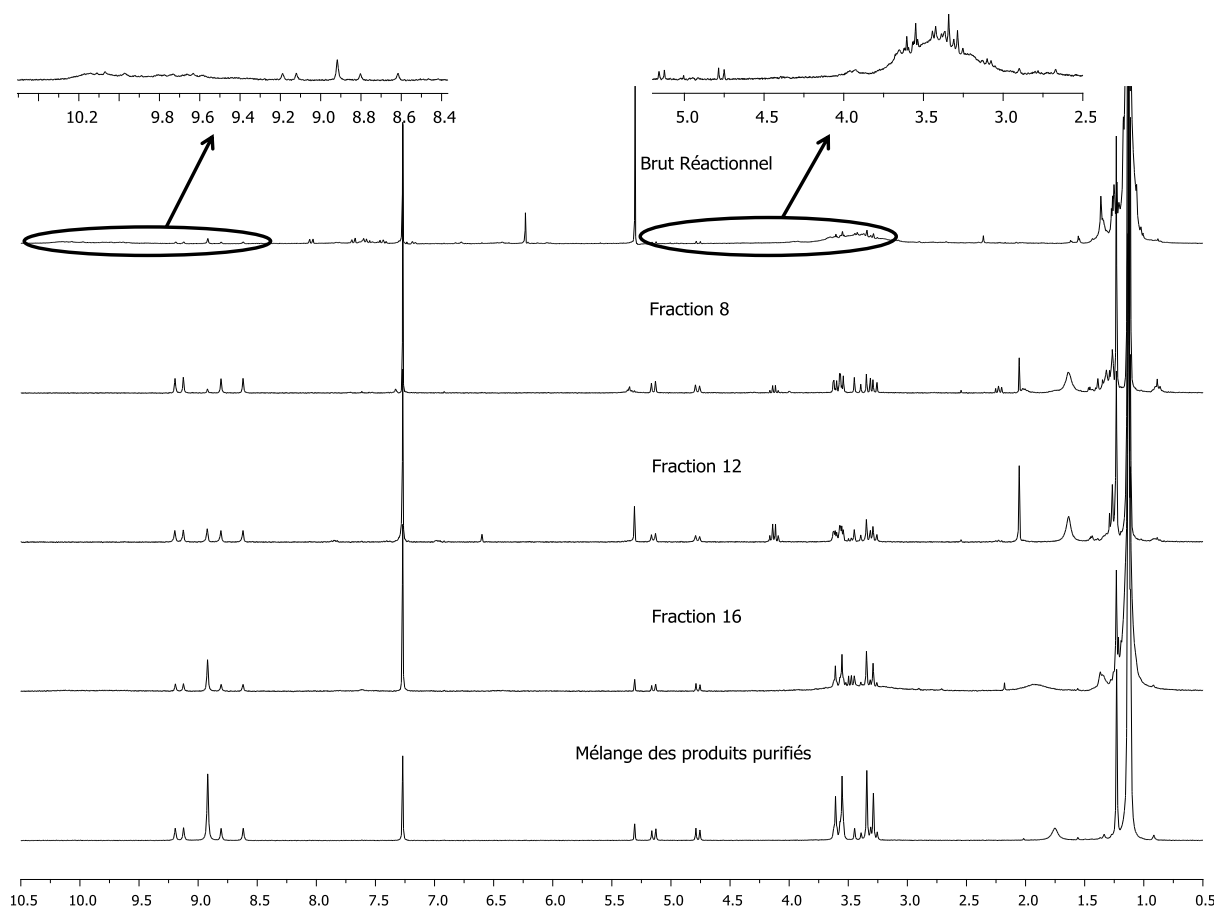
On remarque également dans les spectres RMN des bruts réactionnels, plusieurs signaux entre 7 et 8ppm qui correspondent aux résidus provenant des agents de couplage (spectres 12). Ces impuretés sont éliminées lors de la purification des produits sur gel de silice par élution au dichlorométhane. Les macrocycles cibles sont élués avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (1/1). Les macrocycles d'ordre supérieur issus de réactions intermoléculaires restent fixés sur la silice même après élution avec un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1). Les rendements de cyclisation après purification sont reportés dans le tableau 9 ci-dessous.

Macrocycles	Rendements
<b>Cyclotétramères</b>	
aza- $\beta^3$ -( <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> <b>20</b>	25%
aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> <b>21</b>	11%
<b>Cyclohexamères</b>	
aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> <b>23</b>	37%
aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>6</sub> <b>24</b>	43%
aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>25</b>	10%

<sup>50</sup> Salaün, A.; Thèse de doctorat; Université de Rennes I; 2005, 137–142

Tableau 9 : Rendements de cyclisation après purification.

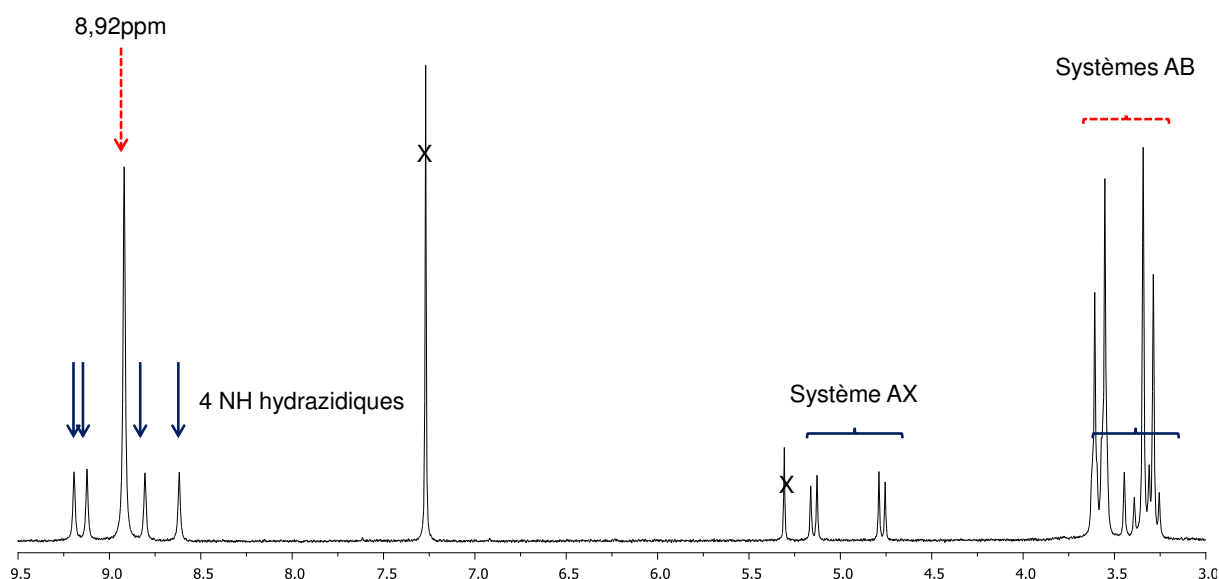
Les quatre chaînes *tertio*-butyles contigües du macrocycle aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)<sub>4</sub> **22** font de celui-ci le modèle le plus encombré que nous ayons synthétisé. Le spectre du brut réactionnel (spectre 14), qui est dominé par les signaux larges, présente un signal sigulet de faible intensité autour de 8.85ppm qui pourrait correspondre à celui attendu pour le groupe NH de ce tétramère à la substitution totalement symétrique. Une purification par chromatographie dans les conditions standards a permis de se débarrasser des composés générant les signaux larges et des impuretés issues des agents de couplage en excès. Cependant les fractions résiduelles ne sont pas pures et contiennent deux composés en proportions variables. A ce stade la masse de matière isolée correspond à un rendement en macrocycle attendu de 4% et ne représente qu'à peine 50 mg de matière sous la forme d'une poudre blanche amorphe. Des tentatives de recristallisation ou de dissolution sélective ne nous ont pas permis d'isoler une fraction pure de l'un ou l'autre des deux composés présents.



Spectre 14 : RMN <sup>1</sup>H du composé aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)<sub>4</sub> **22** avant, pendant et après purification (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

Le composé majoritaire présente des signaux en accord avec la structure du macrocycle aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)<sub>4</sub> **22** (spectre 15). Les protons des quatre groupements NH donnent un

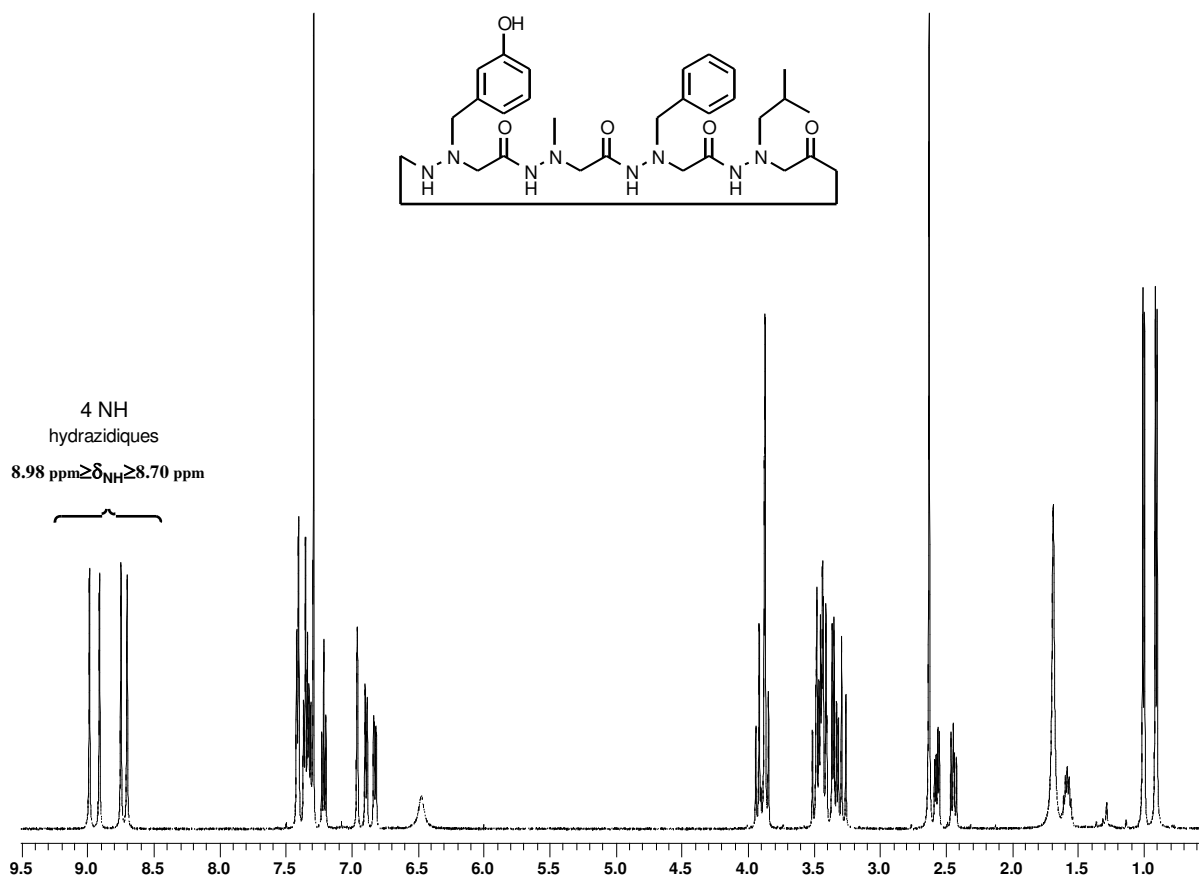
singulet dont le déplacement chimique, à 8.92ppm concorde avec nos déplacements références. Le signal correspondant aux protons méthyléniques est un système AB bien défini centré à 3.45ppm.



**Spectre 15 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange de tétramères aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ ) $_4$  **22** et aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ ) $_4$ N-oxyde **22'** (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).**

Le second jeu de signaux est associé à un composé que nous appellerons aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ ) $_4$ N-oxyde **22'**. Les quatre signaux NHs différenciés entre 8.6 et 9.2ppm sont ceux que l'on observe pour un cyclotétramère non symétrique tel que le composé aza- $\beta^3$ -((3-hydroxy)Bn-Me-Bn- $^i\text{Bu}$ ) présenté à titre de comparaison<sup>51</sup> (spectre 16), à l'exception du système AX centré à 4.90ppm. Ce signal indique que l'un des groupes méthylène du macrocycle dissymétrique aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ ) $_4$ N-oxyde **22'** subit l'influence d'un élément de structure qui le différencie nettement des autres et le déblinde de plus d'un ppm, ce qui justifie du même coup la perte de symétrie de la molécule.

<sup>51</sup> Salaün, A.; Thèse de doctorat; Université de Rennes I; 2005, 118



**Spectre 16 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du tétramère cyclique non symétrique aza- $\beta^3$ -((3-hydroxy)Bn-Me-Bn-Bu) (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).**

L'analyse du mélange en spectrométrie de masse confirme la présence de deux composés différents (M et M') de masse  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 535.370$  et  $[\text{M}'+\text{Na}]^+ = 551.365$ . La masse mesurée pour l'ion  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 535.370$  est en bon accord avec la masse calculée ( $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 535.68$ ) pour le tétramère aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub> **22** de formule brute  $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_4$  et confirme la formation de ce macrocycle bien qu'en très faible quantité. Le deuxième ion mesuré possède une masse de 16 unités plus élevée. Cet écart correspond à la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire dans la structure du composé aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub>N-oxyde **22'** avec une masse calculée ( $[\text{M}'+\text{Na}]^+ = 551.68$ ) en accord avec la formule brute  $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_5$ . Le composé aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub>N-oxyde **22'** possède donc la structure représentée sur la figure 66 et résulte de la mono oxydation du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub> **22** sur l'un des atomes d'azote  $\text{N}^\alpha$ . Bien qu'en dehors du strict cadre de ce chapitre, l'obtention de ce composé justifie quelques commentaires particuliers. Tout d'abord, il faut souligner que aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub>N-oxyde **22'** est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère, ce qui signifie que la configuration absolue de l'azote oxydé impose celle du reste des azotes chiraux de la séquence chirale. La quaternarisation de l'atome d'azote doit entraîner l'inhibition totale de l'inversion du

macrocycle et donc celle de l'inversion pyramidale des atomes d'azote non oxydés (voir l'introduction du chapitre suivant). Nous avons tenté de reproduire cette mono oxydation à partir du tétramère symétrique aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>4</sub> que nous avons traité par l'acide métachloroperbenzoïque mais sans parvenir à arrêter la réaction au stade du composé monooxydé. D'autres investigations dans ce sens mériteraient d'être entreprises pour approfondir ce point et tenter de déterminer la nature de l'agent d'oxydation dans les conditions de la macrocyclisation. En tout état de cause, il n'a malheureusement pas été possible d'isoler le macrocycle aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> **22** dans les conditions opératoires standards que nous avons adoptées.

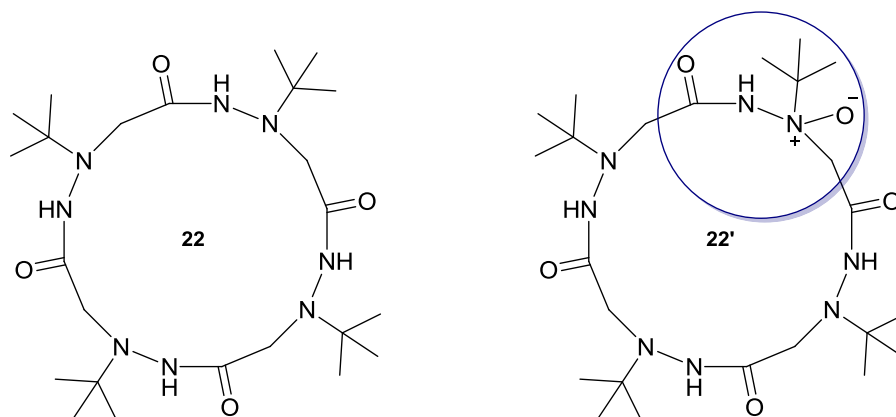


Figure 66

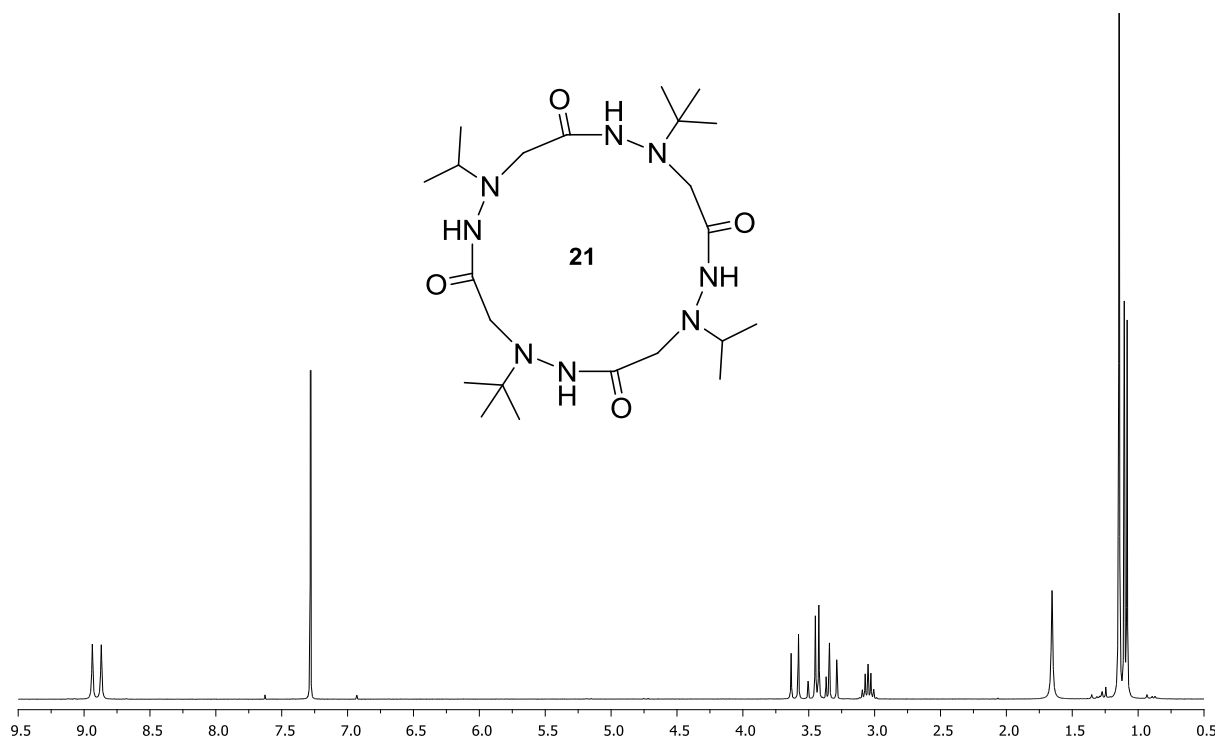
Ce travail permet de constater que tous les macrocycles encombrés sont obtenus avec des rendements nettement plus faibles que les homologues moins encombrés. Par exemple les cyclohexamères aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** et aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** sont obtenus avec des rendements voisins de 40 % alors que les rendements sont environ deux fois plus élevés pour les cyclohexamères aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>6</sub> et aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** préparés par Arnaud Salaün (72 % dans les deux cas). Si ces rendements restent corrects, ils chutent encore avec un accroissement supplémentaire de l'encombrement puisque le macrocycle aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** est obtenu avec 10 % de rendement. Les mêmes commentaires peuvent être fait pour les cyclotétramères en comparant les rendements de synthèse des composés aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> **20** (25 %) et aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** (11 %) avec ceux des composé aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>4</sub> et aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> (**75**) isolés par Arnaud avec des rendements de 76 % et 74 % respectivement. La présence exclusive de chaîne latérales tertibutyle entraîne, comme on pouvait le craindre, des difficultés de synthèse supplémentaires, déjà observées lors de la synthèse des précurseurs, qui nous ont empêchées d'isoler le macrocycle escompté sous forme pure. Globalement, l'accroissement de l'encombrement stérique apparaît comme un frein puissant à la macrocyclisation, néanmoins

nous avons pu obtenir cinq macrocycles encombrés en quantité suffisante pour poursuivre notre étude.

### ***Etude de la conformation de ces nouveaux modèles de cyclotétramères et cyclohexamères aza- $\beta^3$ -peptides encombrés***

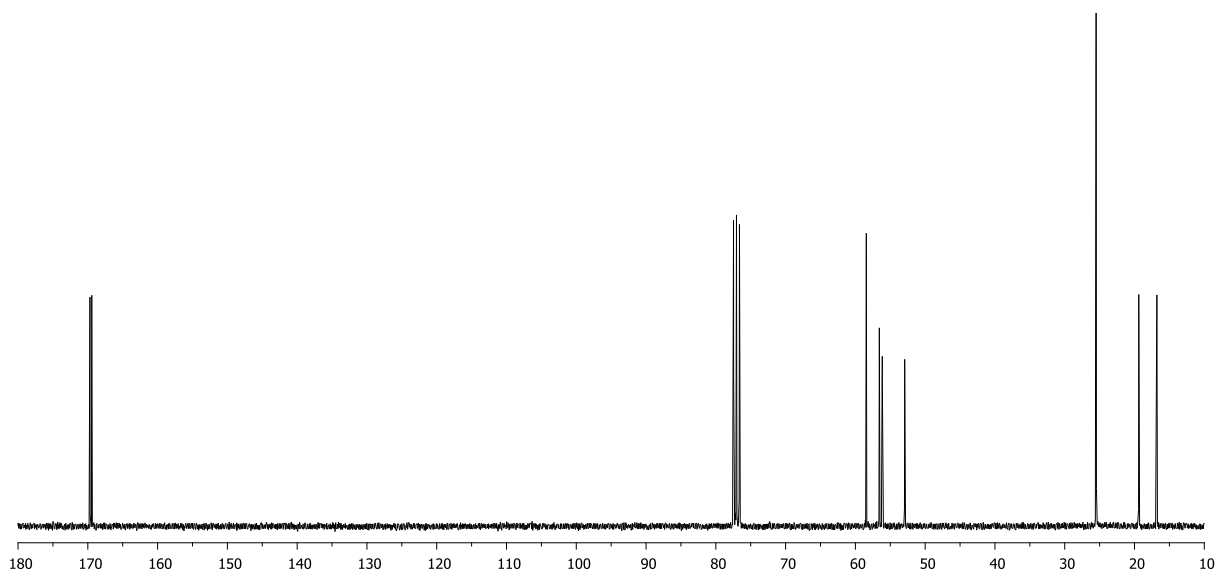
Avant de réaliser les expériences de variations de températures destinées à déterminer l'influence de l'encombrement stérique sur le niveau énergétique de la barrière d'inversion des nouveaux macrocycles, nous avons examiné l'effet de cet encombrement sur leurs caractéristiques structurales par rapport aux aza- $\beta^3$ -peptides cycliques moins encombrés.

Pour l'ensemble des nouveaux macrocycles, les signaux des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont pu être attribués grâce aux analyses bidimensionnelles COSY, HMQC et HMBC. A titre d'exemple les spectres du proton et du carbone des macrocycles aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ - $^i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> **21** et aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>6</sub> **25** sont représentés ci-dessous.

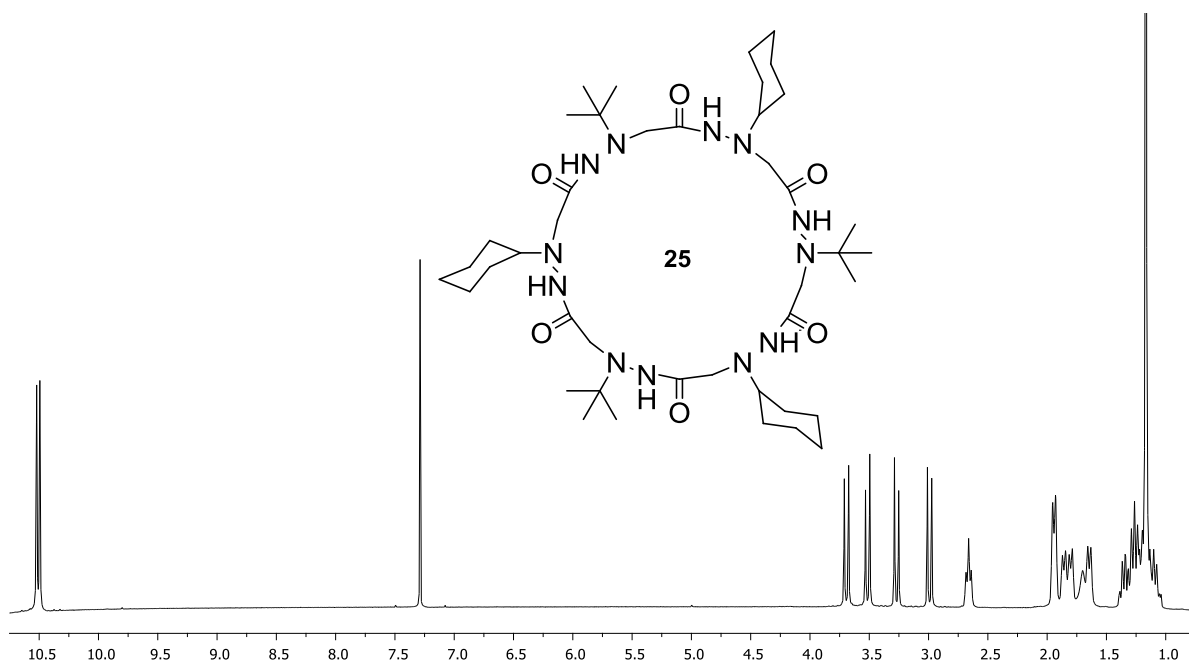


**Spectre 17 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du tétramère cyclique aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ - $^i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> **21** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

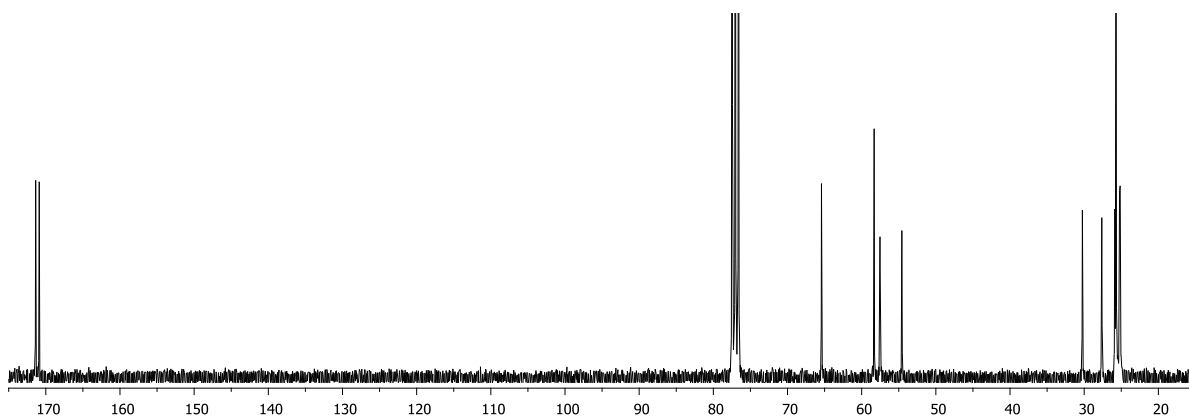




Spectre 18 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du tétramère cyclique aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ - $i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> 21 (125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre 19 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -( $c\text{Hex}$ - $t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 25 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre 20 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(cHex- $^4\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25** (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des nouveaux macrocycles présentent les mêmes caractéristiques générales que ceux des homologues moins encombrés. Ainsi, le nombre de signaux observés en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  reflète les symétries moléculaires engendrées par l'organisation du squelette replié sous l'influence du réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires. Les déplacements chimiques des protons hydrazidiques sont cohérents avec les fenêtres de référence définies précédemment par Arnaud Salaün aussi bien pour les tétramères que pour les hexamères et restent compatibles avec l'implication des groupes NHs dans les hydrazinoturns. Les méthylènes génèrent des signaux différenciés pour les protons diastéréotopiques comme attendu pour un macrocycle en inversion lente. A partir des valeurs relevées sur l'ensemble des aza- $\beta^3$ -peptides cycliques ou non cycliques préalablement synthétisés, Arnaud Salaün avait jusqu'ici constaté expérimentalement que la géométrie *Z* imposée à la liaison hydrazide par l'existence des hydrazinoturns, se traduit par des valeurs de déplacement des fonctions CO (en RMN  $^{13}\text{C}$ ) qui restent inférieures à 170ppm. Cette règle empirique est respectée dans le cas des tétramères aza- $\beta^3$ -( $^i\text{Pr}$ )<sub>4</sub> **20** et aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-}^i\text{Pr}$ )<sub>2</sub> **21** mais ne s'applique plus aux cyclohexamères aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-Bn}$ )<sub>3</sub> **23**, aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** et aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25** pour lesquels les déplacements chimiques dépassent légèrement les 170ppm.

Pour bien analyser ces données, il faut les comparer avec les déplacements chimiques observés dans les macrocycles homologues moins encombrés. Sur la figure 67 apparaissent les valeurs comparées pour les tétramères et hexamères encombrés (partie droite de la figure) et non encombrés (partie gauche). On constate que dans les deux séries, macrocycles encombrés et macrocycles non encombrés, les déplacements chimiques des CO sont systématiquement plus élevés pour les hexamères que pour les tétramères avec une différence d'environ un ppm. Si l'on compare ensuite les composés encombrés et non encombrés pour

des tailles de cycles identiques, on constate que l'accroissement de l'encombrement entraîne un déblindage de la valeur du déplacement chimique des CO de l'ordre de 1 à 1.5ppm.

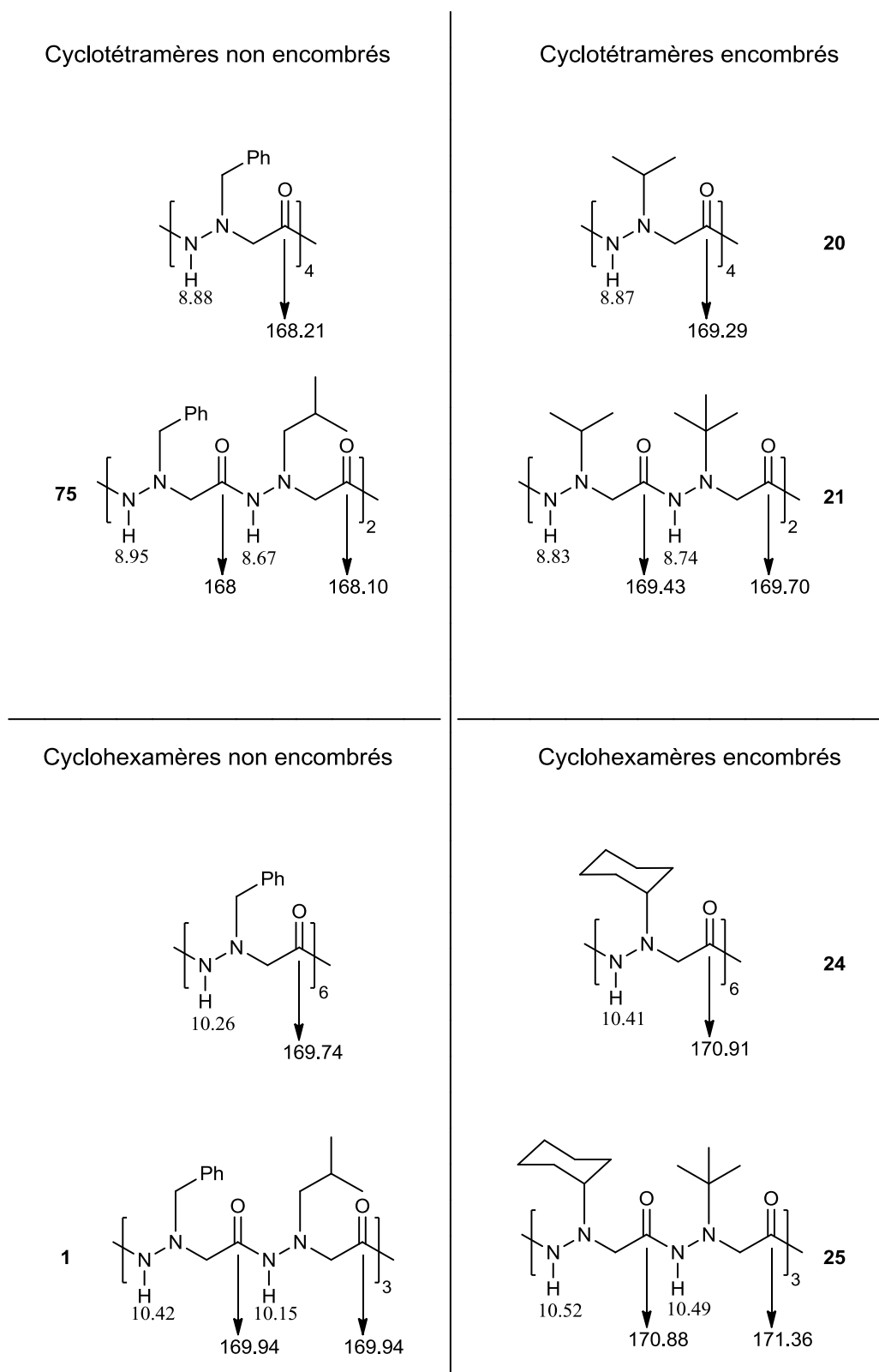


Figure 67 : Comparaison des valeurs des déplacements chimiques (en ppm) des fonctions NH et CO entre cyclotétramères et cyclohexamères et entre composés encombrés et non encombrés.

Des cristaux ont été obtenus pour le tétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** et l'hexamère aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24**. L'analyse des taches de diffraction des rayons X a été effectuée et le traitement des données expérimentales a permis de déduire l'organisation spatiale de ces deux composés dans l'état solide. Dans le cas du tétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21**, la résolution des données ne permet pas de distinguer individuellement les chaînes *iso*-propyles des chaînes *tertio*-butyles qui sont réparties de manière statistique dans le réseau. Ces deux macrocycles encombrés présentent à l'état solide des conformations générales du squelette qui restent très semblables à celles observées pour des macrocycles moins encombrés de taille homologue (figure 68). On y retrouve l'organisation en hydrazinoturn successifs ainsi que l'enchaînement syndiotactique de la séquence chirale des atomes d'azotes N <sup>$\alpha$</sup> . L'encombrement stérique des chaînes latérales ne déstabilise donc pas la structure globale du squelette. Comme pour les données de la RMN du carbone 13, il est intéressant de comparer entre elles certaines grandeurs géométriques pour cerner les différences fines qui existent entre tétramères et hexamères d'une part, et composés encombrés et non encombrés d'autre part. Pour cela nous avons utilisé les données cristallographiques des composés aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** et aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** ainsi que celles déjà obtenues pour deux tétramères et deux hexamères moins encombrés. Les figures 68 et 69 mettent respectivement en parallèle les structures RX des cyclotétramères aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** et aza- $\beta^3$ -(3Pyr-Bn)<sub>2</sub> d'une part et aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** et aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>6</sub> d'autre part. Pour l'ensemble de ces composés nous avons mesuré la distance NH $\cdots$ OC moyenne comme reflet de l'énergie de la liaison hydrogène (tableau 10).

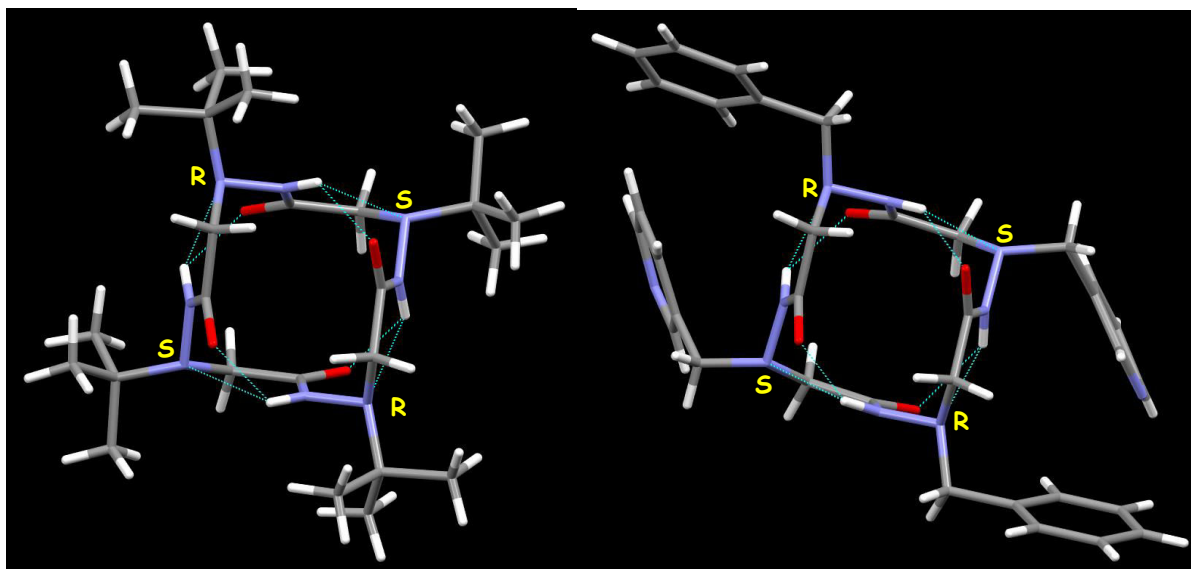


Figure 68 : Comparaison des structures RX d'un cyclotétramère encombré aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** (à gauche) et non encombré aza- $\beta^3$ -(3Pyr-Bn)<sub>2</sub> (à droite).

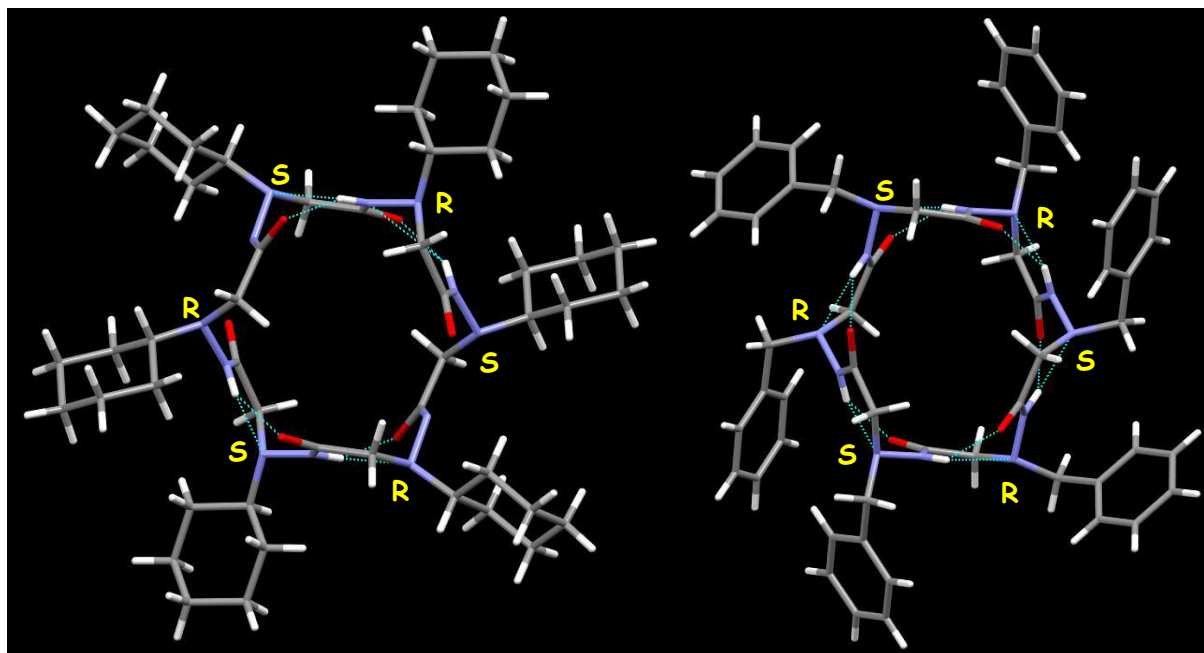


Figure 69 : Comparaison des structures RX d'un cyclohexamère encombré aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> 24 (à gauche) et non encombré aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>6</sub> (à droite).

Cyclotétramères	NH...OC (Å)	Cyclohexamères	NH...OC (Å)
aza- $\beta^3$ -(Me-Bn- <sup>i</sup> Bu-(3-MeOHBN))	2.406	aza- $\beta^3$ -(Me- <sup>i</sup> Bu-Bn) <sub>2</sub>	2.146
aza- $\beta^3$ -(3Pyr-Bn) <sub>2</sub>	2.268	aza- $\beta^3$ -(Bn) <sub>6</sub>	2.100
aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub>	2.221	aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>6</sub>	2.064
Moyenne	2.298	Moyenne	2.103

Tableau 10 : Mesures cristallographiques des distances NH...OC.

Cyclotétramères	NH...N <sup>α</sup> (Å)	Cyclohexamères	NH...N <sup>α</sup> (Å)
aza- $\beta^3$ -(Me-Bn- <sup>i</sup> Bu-(3-MeOHBN))	2.290	aza- $\beta^3$ -(Me- <sup>i</sup> Bu-Bn) <sub>2</sub>	2.254
aza- $\beta^3$ -(3Pyr)-Bn) <sub>2</sub>	2.270	aza- $\beta^3$ -(Bn) <sub>6</sub>	2.298
aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub>	2.312	aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>6</sub>	2.230
Moyenne	2.291	Moyenne	2.261

Tableau 11 : Mesures cristallographiques des distances NH...N<sup>α</sup>.

Avant d'analyser ces données dans le détail, il faut souligner la différence fondamentale existant entre une liaison hydrogène classique avec un donneur NH et un accepteur de liaison H, typiquement un groupe CO, et le système bifide caractéristique de l'hydrazinoturn avec un donneur NH en contact avec deux accepteurs, le groupe CO de l'unité *i*-1 d'une part et le doublet libre de l'atome d'azote N<sub>*i*</sub>. Des critères ont été définis pour classer les liaisons hydrogène classiques en liaison faible, liaison modérée, et liaison forte. Ces

critères reposent sur des grandeurs géométriques mesurables à partir de données cristallographiques et des données spectroscopiques telles que la variation du déplacement chimique  $\Delta\delta$  du signal NH mis en présence de DMSO ou le "shift" du nombre d'onde entre les formes libres et liées des vibrations d'élongation du NH et CO en infrarouge. Ainsi, à une liaison hydrogène peptidique classique  $X-H\cdots Y$  ( $X = N$  et  $Y = O$ ) avec une énergie de liaison de l'ordre de quelques kcal/mol, correspond une distance interatomique  $H\cdots Y$  mesurée dans l'état solide de l'ordre de 2Å. En infra-rouge, ce type de liaison provoque un glissement vers les faibles nombre d'onde par rapport à la forme libre de l'ordre de 100 à 200 $\text{cm}^{-1}$  pour le vibreur NH, et de quelques dizaines de  $\text{cm}^{-1}$  au maximum pour le vibreur CO.<sup>52</sup> En RMN  $^1\text{H}$ , l'implication d'un groupe NH dans une liaison H se traduit généralement par le déblindage de son signal, qui peut aller jusqu'à plusieurs ppm, et par le fait que le déplacement chimique d'un NH lié de manière intramoléculaire est peu ou pas affecté par l'addition de quantité croissante de DMSO qui est un puissant accepteur de liaisons hydrogène.

Une première comparaison des longueurs  $NH\cdots OC$  montre que cette distance est systématiquement plus courte pour les hexamères avec une valeur moyenne pour les trois composés de 2.102Å contre 2.298Å pour les tétramères. Le raccourcissement de longueur de la liaison  $NH\cdots OC$  est cohérent avec le déblindage supérieur du carbonyle dans les hexamères par rapport aux tétramères puisqu'un effet similaire a été observé pour le groupe carbonyle peptidique aussi bien en solution<sup>53</sup> qu'à l'état solide.<sup>54</sup> La comparaison des distances  $NH\cdots OC$  fait également apparaître qu'elle devient plus courte lorsque l'encombrement du macrocycle augmente ceci aussi bien pour les tétramères (2.406→2.268→2.221) que pour les hexamères (2.146→2.100→2.064).

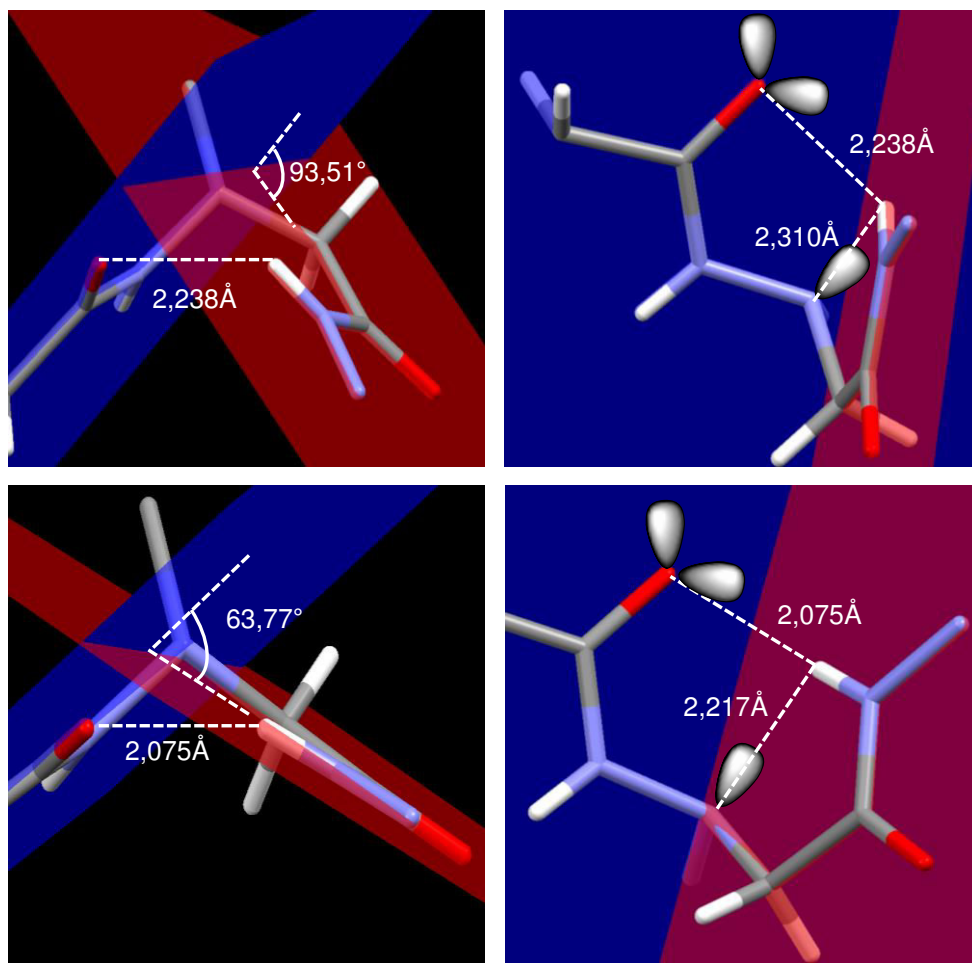
L'examen des données cristallographiques permet également de souligner les caractéristiques géométriques spécifiques de la liaison hydrogène bifide de l'hydrazinoturn. Le pseudocycle en  $C_5$  correspondant au contact  $N\cdots HN$  génère une quasi coplanarité entre le doublet libre de l'atome d'azote  $N_i$  et le NH hydrazidique avec une distance  $N\cdots H$  de l'ordre de 2.28 angström aussi bien pour les tétramères que pour les hexamères (tableau 11). Contrairement au pseudocycle en  $C_5$  l'interaction entre le NH et l'un des doublets libres de l'atome d'oxygène se fait selon un angle très marqué, avec une forte distorsion par rapport à la coplanarité. Cet angle est de l'ordre de 65° pour les hexamères et de 90° pour les tétramères

<sup>52</sup> Vass, E.; Hollósi, M.; Besson, F.; Buchet, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1917-1954.

<sup>53</sup> Khaled, M. A.; Sugano, H.; Urray, D. A. *Biochim. Biophys. Acta.* **1979**, 577, 273.

<sup>54</sup> Asakawa, N.; Kuroki, S.; Kurosu, H.; Ando, I.; Shoji, A.; Ozaki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3261-3265.

(figure 70) avec, comme signalé plus haut, une distance interatomique H $\cdots$ O moyenne significativement plus courte pour les hexamères (2.10Å) que pour les tétramères (2.30Å).



**Figure 70 : Caractéristiques structurales à l'état solide des liaisons hydrogène bifides pour les cyclotétramères aza- $\beta^3$ -peptides (en haut) et pour les cyclohexamères aza- $\beta^3$ -peptides (en bas).**

Il est intéressant de mettre ces observations à l'état solide en parallèle avec les données spectroscopiques. En RMN  $^1\text{H}$ , on observe que le déplacement chimique des groupes NHs est environ 1.5ppm plus faible dans les tétramères qu'au sein des hexamères (environ 9ppm contre 10.5ppm). Cette variation importante pourrait traduire les différences observées à l'état solide en ce qui concerne l'interaction en  $\text{C}_8$  (distance interatomique  $\text{NH}\cdots\text{OC}$  et déviation à la coplanarité plus grande dans le cas des tétramères). Le groupe carbonyle développe un effet d'anisotropie magnétique de nature à moduler le déplacement chimique d'un proton situé dans son environnement. Cet effet peut donc influencer de manière non négligeable le déplacement du NH hydrazidique indépendamment de l'existence de la liaison hydrogène elle-même. Il faut d'ailleurs remarquer que par rapport à l'addition de quantité croissante de DMSO, les déplacements chimiques des signaux NHs restent inchangés dans les deux séries de macrocycles, indépendamment de leurs valeurs respectives.

Nous avons également enregistré les spectres IR de dérivés aza- $\beta^3$ -peptidiques, cycliques et de composés modèles en solution dans le dichlorométhane. Contrairement à l'abondante littérature traitant du lien amide, nous n'avons pas pu trouver de références décrivant l'étude du lien hydrazide par spectroscopie IR en solution, hormis le travail réalisé dans de l'équipe de Brigitte Jamart.

Les spectres IR des composés AcNHN(Bn)<sub>2</sub> et AcNHN(Me)<sub>2</sub> ont tout d'abord été enregistré à 10mM molaire dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (figure 71). La RMN <sup>1</sup>H montre que ces composés existent en solution dans CDCl<sub>3</sub> sous la forme des deux rotamères *E* et *Z* présents à 74 et 26% respectivement pour AcNHN(Bn)<sub>2</sub> et 60/40 pour AcNHN(Me)<sub>2</sub>. Nous avons donc au préalable vérifié que le remplacement de CDCl<sub>3</sub> par CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ne modifie pas de façon notable le spectre de ces composés. C'est le cas puisque le pourcentage des deux rotamères reste inchangé dans ce solvant. A la dilution 10mM les contacts intermoléculaires sont statistiquement minimisés et l'expérience IR donne accès aux valeurs des vibrations d'élongation NH et CO libres, c'est-à-dire non impliqués dans une liaison hydrogène. Pour le composé AcNHN(Bn)<sub>2</sub>, on observe une vibration d'élongation très forte à 1678cm<sup>-1</sup> pour le groupe CO, ce qui laisserait penser qu'il n'y a pas de différence notable du niveau d'énergie d'élongation du CO entre les deux conformères *E* et *Z*. Cependant pour le composé AcNHN(Me)<sub>2</sub>, la bande forte à 1678cm<sup>-1</sup> montre un épaulement aux environs de 1690cm<sup>-1</sup>. Comme le pourcentage de l'isomère *Z* est plus important dans ce cas, cette bande pourrait correspondre au groupe CO du rotamère *Z*, la bande la plus intense à 1678cm<sup>-1</sup> étant attribuée à la forme *E* majoritaire. Dans le cas du composé AcNHN(Bn)<sub>2</sub>, où le rotamère *Z* est moins abondant, la bande est sans doute trop faible pour être observée. Trois signaux faibles sont observés dans la zone des élongations NH à 3424, 3335, et 3303cm<sup>-1</sup> pour AcNHN(Bn)<sub>2</sub> (respectivement 3430, 3331, et 3300 pour AcNHN(Me)<sub>2</sub>). La littérature indique que la vibration d'élongation NH libre des amides secondaires présents exclusivement dans la configuration *Z*, est observée entre 3500 et 3400cm<sup>-1</sup>. On peut donc proposer que les bandes à 3424 et 3430cm<sup>-1</sup> correspondent à la forme *Z* de la liaison hydrazide. Les bandes à 3303 et 3300cm<sup>-1</sup> pourraient correspondre aux vibreurs NH dans les conformères *E*. Cette hypothèse est confortée par le fait que dans les aza- $\beta^3$ -cyclodimères, décrits dans le chapitre IV, la géométrie du lien hydrazide est bloquée sous la forme *E*. Dans ce cas, la bande NH du groupe hydrazide apparaît à 3296cm<sup>-1</sup>. Dans cette hypothèse, nous ne sommes pas en mesure d'interpréter la bande intermédiaire aux environs de 3335 et 3331cm<sup>-1</sup>, ni l'important écart en fréquence de l'élongation NH entre les deux rotamères *Z* et *E* (> 100cm<sup>-1</sup>). Une autre hypothèse est d'attribuer la bande aux environs



de  $3330\text{cm}^{-1}$  à l'isomère *Z* et celle aux environs de  $3300\text{cm}^{-1}$  à la forme *E*. Cette hypothèse est envisageable car l'intensité relative de ces deux bandes semble refléter les proportions des rotamères *Z* et *E* mesurées par RMN (en admettant que les coefficients d'extinction molaire des vibrateurs NH *Z* et *E* soient de valeur semblable). Dans cette hypothèse nous ne connaissons pas l'origine de la bande la plus élevée aux environs de  $3430\text{cm}^{-1}$ . Nous avons enregistré les spectres de ces molécules à la concentration de 1mM, pour tester l'influence d'interaction intermoléculaire, sans observer le moindre changement. A ce stade de l'analyse, et en absence de données comparatives supplémentaires, l'interprétation des spectres IR de ces molécules modèle s'avère incomplète.

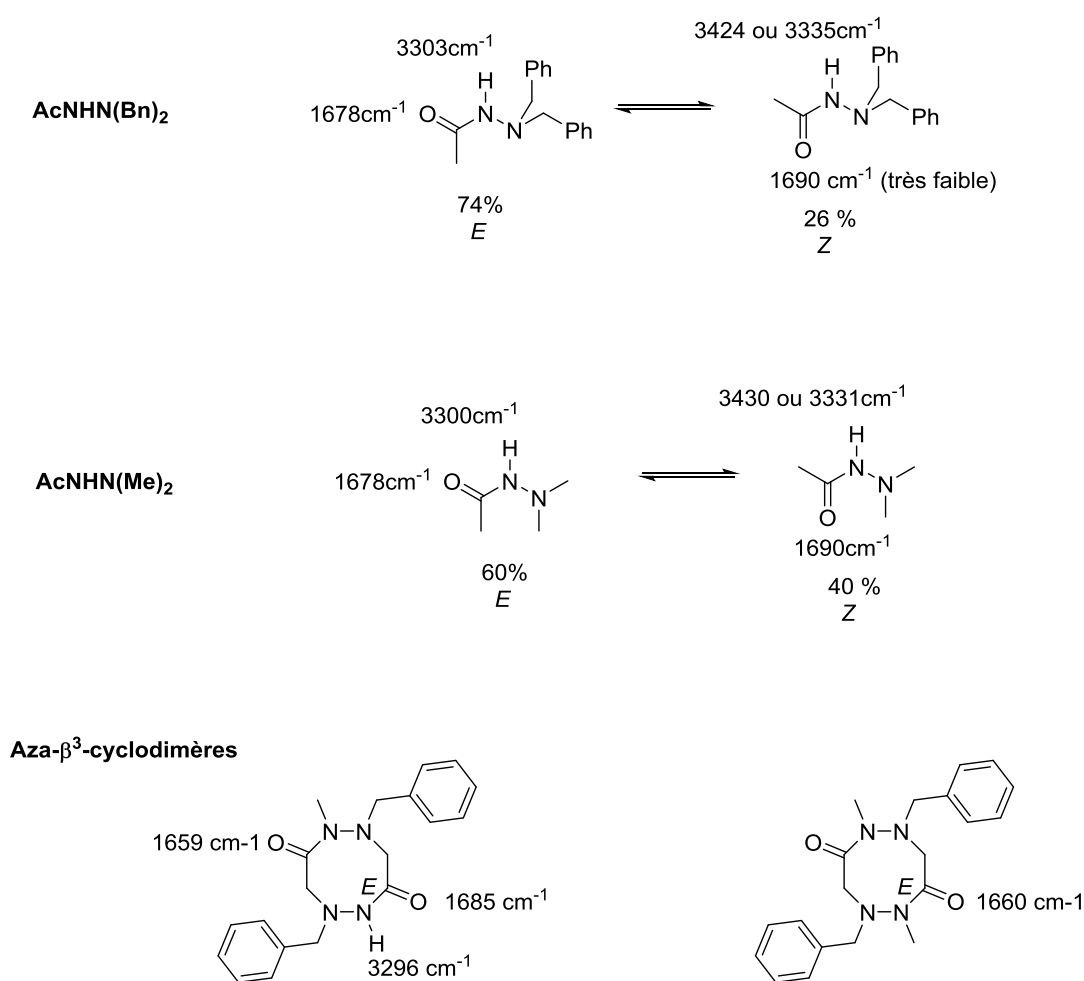


Figure 71 : Nombre d'onde observés pour les vibrations d'élongation  $\text{V}_{\text{C=O}}$  et  $\text{V}_{\text{NH}}$  libres en infra-rouge dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Le spectre infra rouge du macrocycle aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** enregistré dans les mêmes conditions montre une absorption NH unique à  $3194\text{cm}^{-1}$  (tableau 12, ce qui est nettement inférieur aux valeurs relevées sur les petits modèles AcNHN(Bn)<sub>2</sub> et AcNHN(Me)<sub>2</sub>, et est

parfaitement cohérent avec son implication comme donneur de liaison H dans l'hydrazinoturn puisque de telles variations du nombre d'onde par rapport au NH libre ( $> 100\text{cm}^{-1}$ ) sont classiquement observées dans le cas des liaisons peptidiques. L'absorption des groupes carbonyle apparaît à environ  $1675\text{cm}^{-1}$ . Si l'attribution des bandes carbonyles de géométrie Z des composés modèles est correcte, le déplacement vers les faibles nombre d'onde est donc de l'ordre de  $15\text{cm}^{-1}$ . La géométrie particulière du contact  $\text{NH}\cdots\text{OC}$  dans l'hydrazinoturn, c'est-à-dire la déviation à la coplanarité que nous observons à l'état solide, pourrait être responsable de la faible variation IR du carbonyle. Les valeurs observées pour le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** sont quasiment identiques à celles mesurées pour le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**, en accord avec la forte similitude conformationnelle observée à l'état solide entre macrocycles encombrés et peu encombrés. De la même manière, de très faibles variations sont observées entre cyclo tétramère encombré **21** et non encombré **75** (tableau 12).

Cependant, les élongations CO et NH des cyclotétramères apparaissent à des nombres d'onde un peu plus élevés (respectivement  $+ 7\text{cm}^{-1}$  et  $+ 50\text{cm}^{-1}$ ) par rapport aux cyclohexamères. Là encore, les données en solution reflètent les différences observées à l'état solide entre tétramères et hexamères où nous avons souligné un angle d'interaction et une distance interatomique entre NH et CO moins favorables dans le cas des tétramères.

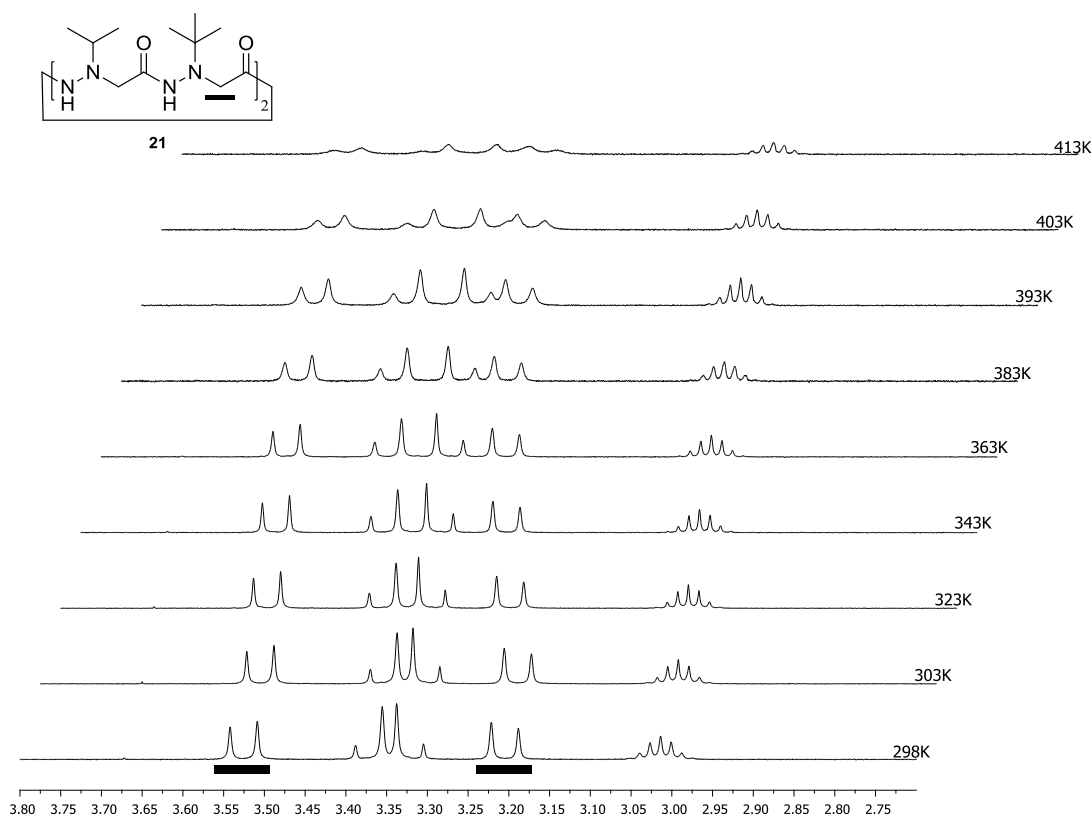
Macrocycles	$\nu_{\text{CO}}; \bar{\nu} (\text{cm}^{-1}) (\text{Z})$	$\nu_{\text{NH}}; \bar{\nu} (\text{cm}^{-1}) (\text{Z})$
aza- $\beta^3$ -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>75</b>	1682	3244
aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> <b>21</b>	1679	3245
aza- $\beta^3$ -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>1</b>	1675	3194
aza- $\beta^3$ -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>25</b>	1672	3193

Tableau 12 : Elongations des liaisons CO et NH mesurées en spectroscopie IR pour des cyclotétramères et cyclohexamères aza- $\beta^3$ -peptides.

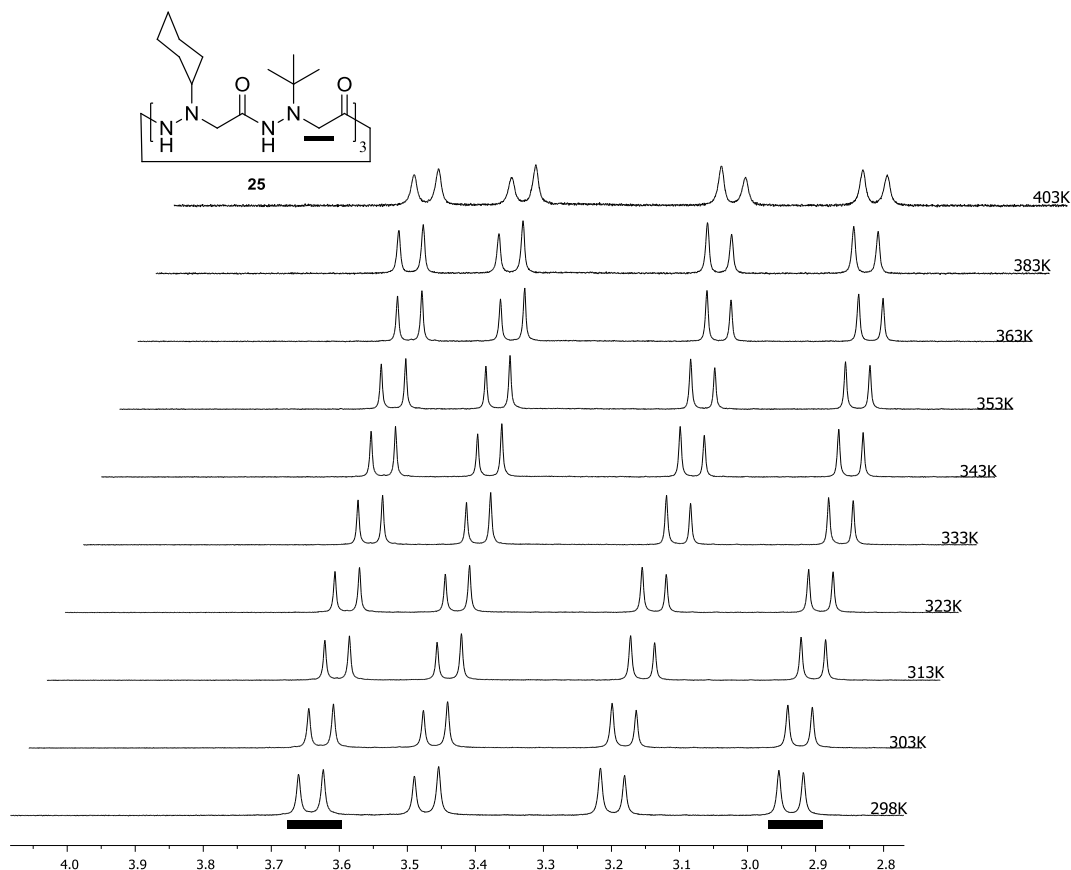
En conclusion de cette partie, bien que les observations discutées ici s'appuient sur un nombre de cas limité, on peut raisonnablement anticiper que l'énergie d'activation associée à l'inversion des aza- $\beta^3$ -cyclopeptides devrait augmenter avec l'encombrement stérique des chaînes latérales puisque celle-ci n'a qu'une influence très faible sur la conformation fondamentale du macrocycle.

**Etude de l'impact de l'encombrement stérique sur la vitesse d'inversion des macrocycles synthétisés via l'évolution des spectres RMN du proton en fonction de la température.**

Tous les macrocycles préparés ont été soumis à une série de mesures par RMN dynamique dans  $C_2D_2Cl_4$ , ce qui permet de travailler dans une fenêtre allant de 298K à 413K. Les spectres 21 et 22 présentés ci-après, correspondent au tétramère aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu- $i$ Pr) $_2$  **21** et à l'hexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $t$ Bu) $_3$  **25** respectivement, c'est-à-dire aux composés les plus encombrés. Les spectres correspondants aux macrocycles aza- $\beta^3$ -( $i$ Pr) $_4$  **20**, aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu-Bn) $_3$  **23** et aza- $\beta^3$ -(cHex) $_6$  **24** sont reportés en partie annexe. Aucune des expériences réalisées ne nous a permis d'atteindre la coalescence des signaux, ce qui par comparaison avec les macrocycles moins encombrés préalablement étudiés au laboratoire (pour lesquels la coalescence se situe aux alentours de 350-360K) confirme clairement que la barrière d'inversion augmente avec la taille des chaînes latérales comme le suggérait l'étude conformationnelle ci-dessus.



**Spectre 21 : Spectres RMN  $^1H$  du tétramère cyclique aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu- $i$ Pr) $_2$  **21** entre 298K et 413K (500MHz,  $C_2D_2Cl_4$ ,  $10^{-2}M$ ).**



**Spectre 22 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25** entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

Puisque les points de coalescence ne sont pas atteints, un calcul direct de  $\Delta G^\ddagger$  ne peut pas être réalisé. Ceci est une limitation connue de ce type d'expérience. On peut toutefois remarquer que même pour le composé aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25**, pour lequel l'évolution du spectre est la moins marquée, un léger élargissement des signaux apparaît pour le spectre enregistré à la température la plus élevée (spectre 22). Ceci suggère que, si l'augmentation de l'encombrement stérique abaisse la vitesse d'inversion, il n'y a pas d'inhibition complète du phénomène. Nous avons extrapolé la température de coalescence de ce composé en partant de l'allure à 403K du système AX correspondant au méthylène du résidu porteur de la chaîne tertibutyle. A cette température, l'allure de ce système de spin est très proche de celle du signal correspondant dans le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-Bn}$ )<sub>3</sub> **23** à 353K (page 196). La largeur des signaux, l'écart  $\Delta\delta$  en ppm, et les valeurs des constantes de couplage sont presque identiques. Dans le composé aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu-Bn}$ )<sub>3</sub> **23** on peut raisonnablement estimer que la coalescence du méthylène doit se situer entre 10 et 20K au-dessus de la température limite d'enregistrement des spectres, soit aux environs de 425K. De cette manière on peut extrapoler

la température de coalescence du système homologue dans aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** à environ 480K, ce qui donne une valeur de ΔG<sup>‡</sup> pour ce composé comprise entre 92.4 et 96.5 kJ/mol.

Par cette approche nous avons extrapolé les valeurs ΔG<sup>‡</sup> pour l'ensemble des macrocycles encombrés synthétisés. Ces données sont regroupées dans le tableau 13 ci-dessous avec le nombre d'interconversion à température ambiante correspondant. Nous avons également fait apparaître les valeurs ΔG<sup>‡</sup> pour le cyclotétramère aza-β<sup>3</sup>-(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> **75** et le cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** à titre de comparaison. Si ces estimations sont correctes, comme une augmentation de la barrière d'inversion de 6kJ/mol correspond à une baisse de la vitesse d'inversion d'un facteur dix, il découlerait que l'encombrement stérique maximal que nous avons pu apporter sur les macrocycles nous a fait gagner trois bons ordres de grandeur et amène la constante de vitesse à environ 3.8.10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> à 298K.

	T <sub>c</sub> estimée (K)	ΔG <sup>‡</sup> calculée (kJ/mol)	k <sub>298</sub> (s <sup>-1</sup> )	1 inv. en
<b>Cyclotétramères</b>				
aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>75</b>	398	82	2.8.10 <sup>-2</sup>	≈36s
aza-β <sup>3</sup> -( <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> <b>20</b>	425	88	1.9.10 <sup>-3</sup>	≈8min50s
aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> <b>21</b>	450	90	1.3.10 <sup>-3</sup>	≈12min15s
<b>Cyclohexamères</b>				
aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>1</b>	373	73	1	1s
aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> <b>23</b>	425	82	2.8.10 <sup>-2</sup>	≈36s
aza-β <sup>3</sup> -(cHex) <sub>6</sub> <b>24</b>	425	84	1.2.10 <sup>-2</sup>	≈1min30s
aza-β <sup>3</sup> -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>25</b>	480	92.4	3.8.10 <sup>-4</sup>	≈43min45s

Tableau 13

### ***Influence de la présence d'un solvant protique.***

L'interaction de nos macrocycles avec un solvant protique devrait avoir un impact négatif sur la stabilité de leur conformation puisque celle-ci est soutenue par un réseau de liaison hydrogène. Pour étudier cette influence nous avons enregistré les spectres RMN <sup>1</sup>H des aza-β<sup>3</sup>-cyclotétrapeptides et aza-β<sup>3</sup>-cyclohexapeptides en présence d'un solvant protique. Les expériences ne peuvent être réalisées dans l'eau lourde où les composés sont totalement insolubles. De même, la solubilité des macrocycles dans CD<sub>3</sub>OD est très faible à température ambiante pour la majorité des composés étudiés. Ceci n'est pas surprenant puisqu'à l'état solide les groupes polaires susceptibles d'être solvatés par le groupe hydroxyle du méthanol ou de la molécule d'eau sont liés par liaisons hydrogène intramoléculaires et difficilement accessibles puisqu'ils sont enfouis au cœur du macrocycle. Pour étudier l'influence d'un

solvant protique nous avons réalisé deux types d'expériences. D'une part nous avons enregistré les spectres RMN  $^1\text{H}$  en condition hétérogène en émulsionnant une goutte d'eau lourde aux échantillons dissouts dans  $\text{CDCl}_3$ . D'autre part, nous avons réalisé l'expérience en milieu homogène dans le mélange  $\text{CDCl}_3 / \text{CD}_3\text{OD} / (1/2)$  qui permet de dissoudre l'ensemble des macrocycles étudiés. Toutes les expériences ont été réalisées à la concentration  $10^{-2}$  molaire.

Ferenc Fülöp et *al.* ont démontré que des oligomères constitués d'unités *trans*- $\beta^3$ -proline et d'unités aza- $\beta^3$ -proline sont de robustes foldamères puisqu'ils adoptent une conformation en hélice  $\text{H}_{12}$  qui est maintenue aussi bien dans le DMSO que dans  $\text{CD}_3\text{OH}$  ou  $\text{H}_2\text{O}$  (figure 72).<sup>55</sup>

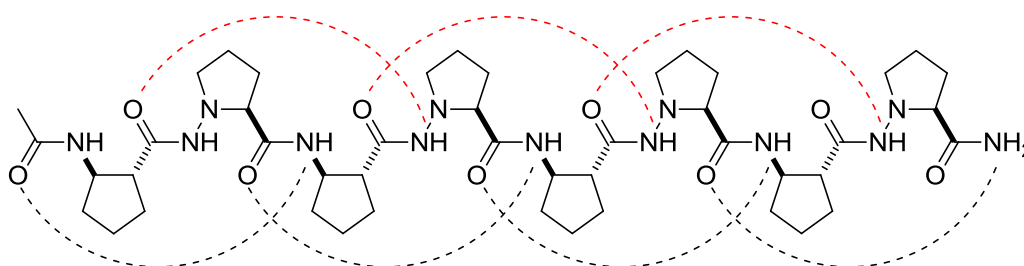


Figure 72 : Représentation schématique de l'hélice  $\text{H}_{12}$  et des liaisons hydrogène des NH hydrazides (rouge) et des NH amides (noir) étudiées par Ferenc Fülöp.

Dans cette structure secondaire, NH amide et NH hydrazide jouent le même rôle en formant des pseudocycles à 12 chaînons avec le groupe CO de l'unité  $i-3$ . Des calculs de modélisation moléculaire prédisent que la stabilité de la liaison hydrogène impliquant le NH hydrazide serait supérieure en raison d'un caractère "acide" plus élevé lié à la présence de l'atome d'azote adjacent au groupement NH des fonctions hydrazides, plus électronégatif que l'atome de carbone présent dans les fonctions amides. Le même argument a été utilisé par Yang pour justifier l'exceptionnelle stabilité du  $\gamma$ -turn lorsqu'il implique un groupe NH amidoxy dans les oxapeptides hybrides,<sup>56</sup> l'oxygène adjacent rendant le NH amidoxy particulièrement acide.

<sup>55</sup> Hetényi, A.; Tóth, G. K.; Somlai, C.; Vass, E.; Martinek, T. A; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10736–10741.

<sup>56</sup> Yang, D.; Li, B.; Ng, F.F.; Yan, Y.L.; Qu, J.; Wu, Y.D. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7303–7312.

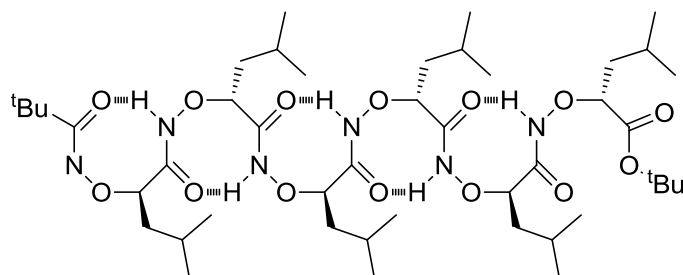


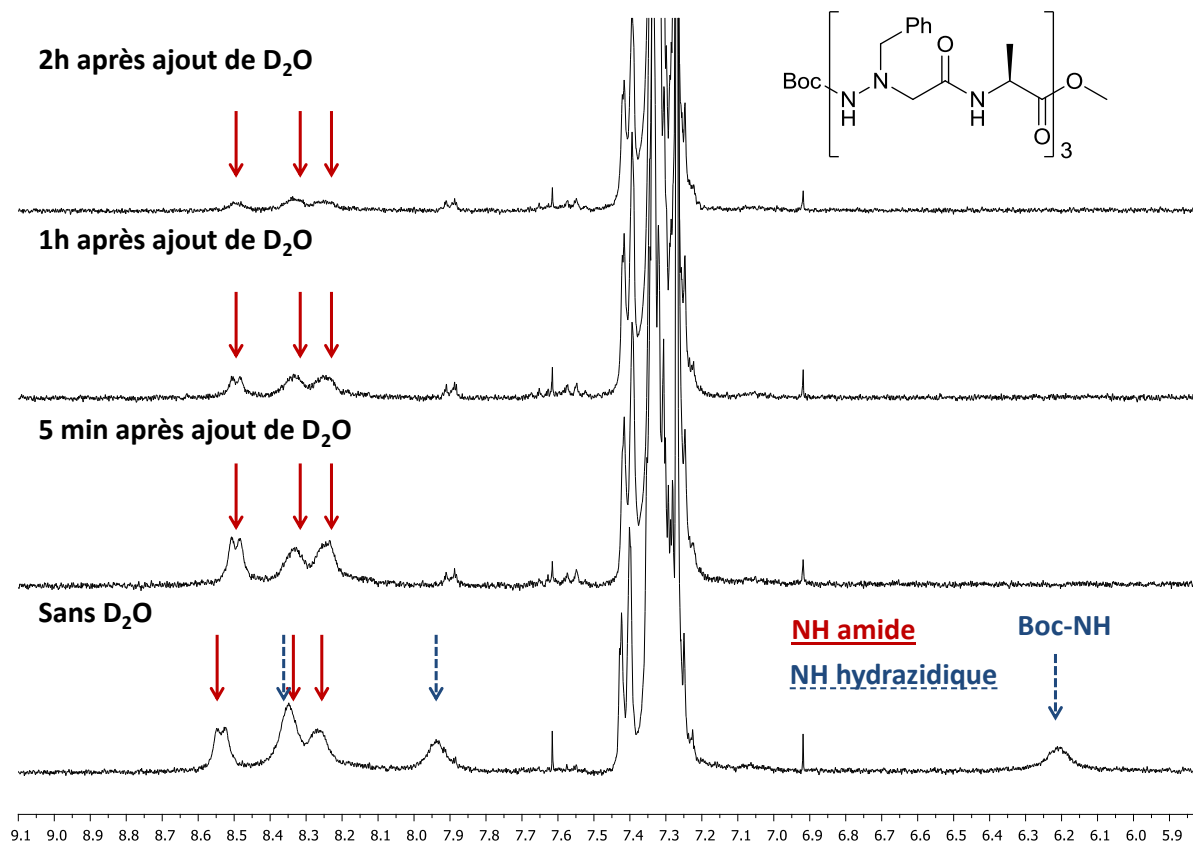
Figure 73 : Représentation schématique d'un oxapeptide hybride étudié par Wang.

Fülöp a mis en avant au cours de son étude que la détermination des valeurs  $\Delta\delta/\Delta T$ , classiquement utilisée pour apprécier la stabilité conformationnelle des structures secondaires peptidiques, ne s'applique pas au NH hydrazidique puisque les mesures de ce paramètre effectuées sur son modèle hybride aboutissent à la conclusion que la liaison hydrogène impliquant le NH hydrazide est instable ( $\Delta\delta/\Delta T = 6$  contre  $\Delta\delta/\Delta T < 3$  pour NH amide) alors que les effets NOE mesurés ainsi que les courbes de dichroïsme démontrent clairement l'intégrité conformationnelle de l'hélice. Le NH hydrazidique révèle donc un comportement spécifique vis-à-vis du critère  $\Delta\delta/\Delta T$ . Nous allons voir que l'acidité supérieure du NH hydrazidique lui confère également un comportement particulier dans le phénomène d'échange H/D.

### Expériences réalisées en présence d'eau lourde (milieu hétérogène).

La seule modification observée sur les spectres réalisés en milieu hétérogène en présence d'eau lourde concerne la disparition plus ou moins rapide des signaux NHs. Nous avons d'abord réalisé l'expérience sur le pseudopeptide hybride Boc-(aza- $\beta^3$ -(Bn)-Ala)<sub>3</sub>-OMe, alternant unités aza- $\beta^3$ -benzyle et unités L-Alanine. Un premier spectre est enregistré immédiatement. Entre l'ajout d'une goutte de D<sub>2</sub>O dans l'échantillon, la programmation de l'enregistrement, et l'enregistrement lui-même, il s'écoule environ 5 mn. Comme on peut le voir, spectre 23, l'échange des protons hydrazidiques est instantané alors que celui des protons amides nécessite environ 4h. Dans ce composé chaque proton amide est impliqué dans un hydrazinoturn, ce qui n'est pas le cas des protons hydrazidiques qui participent à des  $\gamma$ -turns dont la stabilité est plus faible. Nous avons donc fait une expérience similaire sur le composé Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe où tous les protons hydrazidiques sont impliqués dans un hydrazinoturn. Là encore l'échange est immédiat. Ces premières expériences font donc apparaître que l'hydrogène hydrazidique s'échange beaucoup plus vite que son équivalent amide, même lorsqu'il est impliqué dans une liaison hydrogène de stabilité comparable. L'acidité supérieure du NH hydrazide, évoquée plus haut, pourrait contribuer à cette

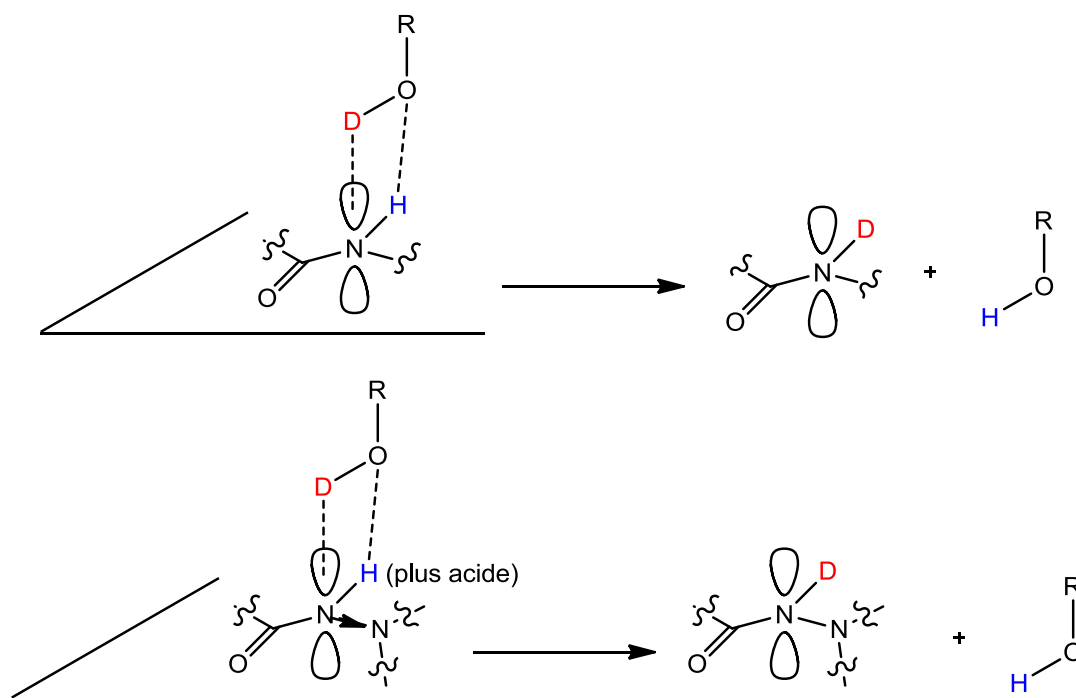
différence nette de comportement. L'effet électronégatif de l'atome d'azote adjacent du groupement NH des fonctions hydrazides, pourrait fragiliser la liaison N-H, rendant l'atome d'hydrogène "acide" et favorisant ainsi son transfert sur l'oxygène de la molécule d'eau lourde (figure 74).



Spectre 23 : Evolution de l'échange H/D des protons NH de l'hexamère

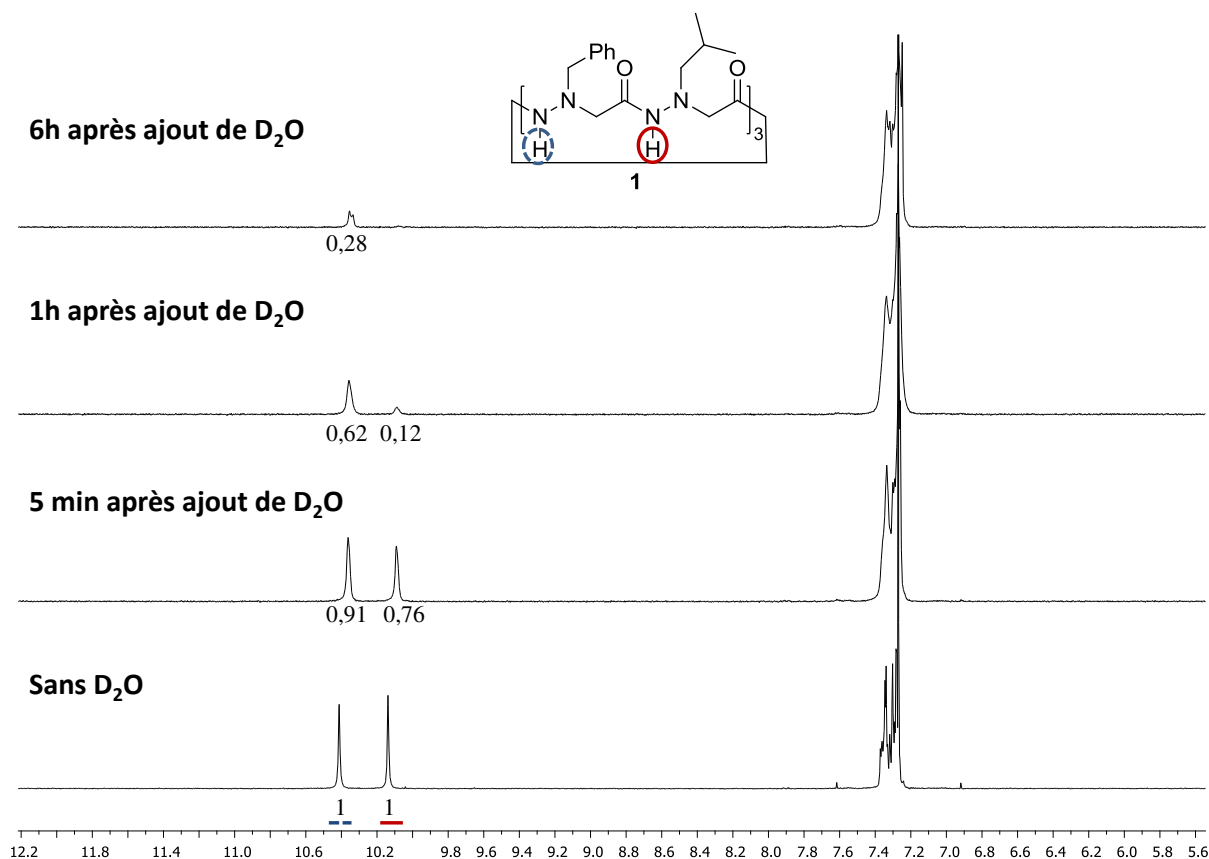
Boc-(aza- $\beta^3$ -(Bn)-Ala)<sub>3</sub>-OMe dans CDCl<sub>3</sub> + goutte de D<sub>2</sub>O.





**Figure 74 : Représentation schématique du phénomène d'échange H/D pour un proton amide (en haut) et pour un proton hydrazide (en bas).**

Nous avons ensuite reproduit l'expérience d'échange sur l'hexamère cyclique correspondant aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**. Contrairement à ce qui est observé sur le précurseur, l'échange des NH hydrazide n'est pas instantané. Le spectre, enregistré 5 minutes après ajout de D<sub>2</sub>O, montre que le NH de l'unité aza- $\beta^3$ -<sup>i</sup>Bu : NH (<sup>i</sup>Bu) et le NH de l'unité aza- $\beta^3$ -Bn : NH (Bn) conservent respectivement 76% et 91 % de leurs intensités initiales (spectre 24). Après 1h, NH (<sup>i</sup>Bu) est échangé à 88 %, contre 38 % pour NH (Bn). Après 6h, NH (<sup>i</sup>Bu) est totalement échangé, NH (Bn) étant échangé à 72 %. L'échange H/D est donc globalement ralenti dans le macrocycle.



Spectre 24 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de l'évolution de l'échange H/D des protons NH du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu) $_3$  **1** dans  $\text{CDCl}_3$  + goutte de  $\text{D}_2\text{O}$ .

Dans le composé précurseur, l'existence de la structuration en hydrazinoturn n'empêche pas la modulation conformationnelle en réponse à la fluctuation de la séquence chirale rapide des atomes d'azote stéréogéniques. Les groupes NHs sont donc exposés au solvant, et donc aux molécules d'eau, au gré de ces fluctuations. Dans le composé cyclisé ces groupes sont enfouis au sein du squelette, qui est entouré de chaînes latérales de nature hydrophobe. Nous savons cependant que l'échange direct sur la forme compactée reste possible puisque Clémence Mocquet a observé l'échange des protons hydrazidiques sur des macrocycles intégrant un inducteur chiral intracyclique, tel que le composé cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu-Bn- $^i$ Bu-Bn)- $\beta^3$ -( $^i$ Bu) **2** (figure 75), pour lequel l'inversion du macrocycle est totalement inhibée.<sup>57</sup> L'échange H/D sur ce cyclohexamère hybride, dont la substitution est identique à celle du composé aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu) $_3$  **1** est cependant plus lente puisque les groupes NH hydrazides ne sont échangés qu'à environ 50 % après 6h (le NH amide à seulement 15 %).

<sup>57</sup> Mocquet, C. Thèse de doctorat, Université de Rennes I, 2009, 117-123

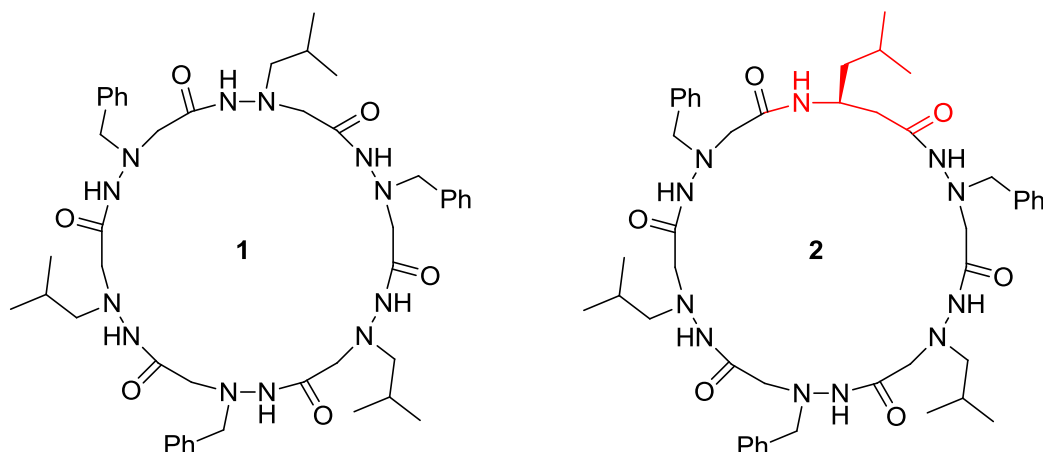


Figure 75

En comparant ces deux composés homologues, il apparaît donc que l'échange plus rapide sur aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** résulte de l'accessibilité plus importante des groupes NH aux molécules d'eau au cours de l'état de transition. L'inversion du macrocycle, durant laquelle les liaisons hydrogène sont rompues, expose davantage les groupes NH au solvant. Mais cet état de transition est par nature furtif et se produit d'autant moins souvent par unité de temps que l'encombrement du macrocycle est important comme nous l'avons vu à travers les études dynamiques en température. Il en résulte qu'en dépit d'une propension intrinsèque à subir un échange H/D rapide, les groupes NH hydrazides sont partiellement protégés au sein du macrocycle aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**. Comme dans ce composé les chaînes latérales sont d'encombrement comparable, la vitesse d'échange plus lente du NH (Bn) pourrait résulter de la nature hydrophobe marquée du groupe phényle qui gênerait l'approche de la molécule d'eau.

L'expérience d'échange sur les cyclohexamères aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** et aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** a ensuite été réalisée. Les résultats sont regroupés dans le tableau 14 avec ceux concernant le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**. Après 50 h au contact de D<sub>2</sub>O, l'échange des groupes NH est presque complet pour le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**. Pour le composé aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23**, NH (Bn) est échangé à 18 % et NH (<sup>t</sup>Bu) à 57 %. En plus d'un ralentissement de l'échange par rapport à aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**, on retrouve pour ce composé l'effet de ralentissement spécifique du groupe benzyle. Enfin, pour le composé aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25**, l'échange devient très lent puisqu'il est seulement de 14 % après 50 h, les deux groupes NH évoluant de la même façon. Globalement, on constate donc que la vitesse d'échange diminue quand l'encombrement stérique augmente. Nous avons par ailleurs vérifié que cet effet est spécifique des cycles. En effet un précurseur encombré tel que Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe

subit un échange H/D instantané. L'encombrement stérique réduit donc la vitesse d'échange H/D à la fois en masquant les groupes NHs et en réduisant l'occurrence de l'état de transition.

Cyclohexamères	aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>1</b>		aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> <b>23</b>		aza-β <sup>3</sup> -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>25</b>	
Temps	NH (Bn)	NH ( <sup>i</sup> Bu)	NH (Bn)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH (cHex)	NH ( <sup>t</sup> Bu)
5 min	9%	24%	2%	8%	3%	3%
1 h	38%	88%	4%	26%	5%	5%
6 h	72%	100%	8%	41%	7%	7%
50 h	90%	100%	18%	57%	14%	14%

Tableau 14 : Pourcentages d'échange H/D (CDCl<sub>3</sub>+goutte H<sub>2</sub>O) des NH hydrazidiques au cours du temps pour des cyclohexamères aza-β<sup>3</sup>-peptides.

L'expérience d'échange H/D a été réalisée sur les cyclotétramères aza-β<sup>3</sup>-(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> **20** et aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** décrits dans ce chapitre ainsi que sur le tétramère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> **75** préparé par Arnaud Salaün au cours de sa thèse et qui servira de lien avec l'étude d'échange sur les cyclohexamères. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 15 ci-dessous.

Cyclotétramères	aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>75</b>		aza-β <sup>3</sup> -( <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> <b>20</b>	aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> <b>21</b>	
Temps	NH (Bn)	NH ( <sup>i</sup> Bu)	NH ( <sup>i</sup> Pr)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH ( <sup>i</sup> Pr)
5 min	4%	4%	5.5%	1%	11%
1 h	4.5%	5.5%	25%	9%	31%
6 h	5.5%	7.5%	77%	24%	57%
50 h	17%	20%	100%	73%	100%

Tableau 15 : Pourcentages d'échange H/D (CDCl<sub>3</sub>+goutte H<sub>2</sub>O) des NH hydrazidiques au cours du temps pour des cyclotétramères aza-β<sup>3</sup>-peptides.

Les tétramères reproduisent l'effet de ralentissement de l'échange H/D par rapport aux composés non cycliques, ce qui était attendu compte tenu de leur structuration similaire à celle des cyclohexamères. Si l'on compare les composés aza-β<sup>3</sup>-(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> **20** et aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** on retrouve que, cinétique d'échange et encombrement varient dans le même sens bien que l'effet soit moins marqué que pour les cyclohexamères. En comparant les cinétiques d'échange pour l'hexamère et le tétramère les plus encombrés, à savoir entre les composés aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** et aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21**, on constate un échange plus rapide pour le tétramère. Du fait des géométries respectivement tétragonale et hexagonale du squelette d'un tétramère et d'un hexamère, l'espace disponible entre deux chaînes latérales voisines est plus grand pour un tétramère, ce qui devrait rendre les groupes NH plus accessibles aux molécules d'eau lourde dans la forme compactée et rendre compte de la différence observée (figure 76). Cependant

les chaînes latérales n'étant pas strictement identiques dans les deux macrocycles, cette analyse doit être considérée avec prudence.

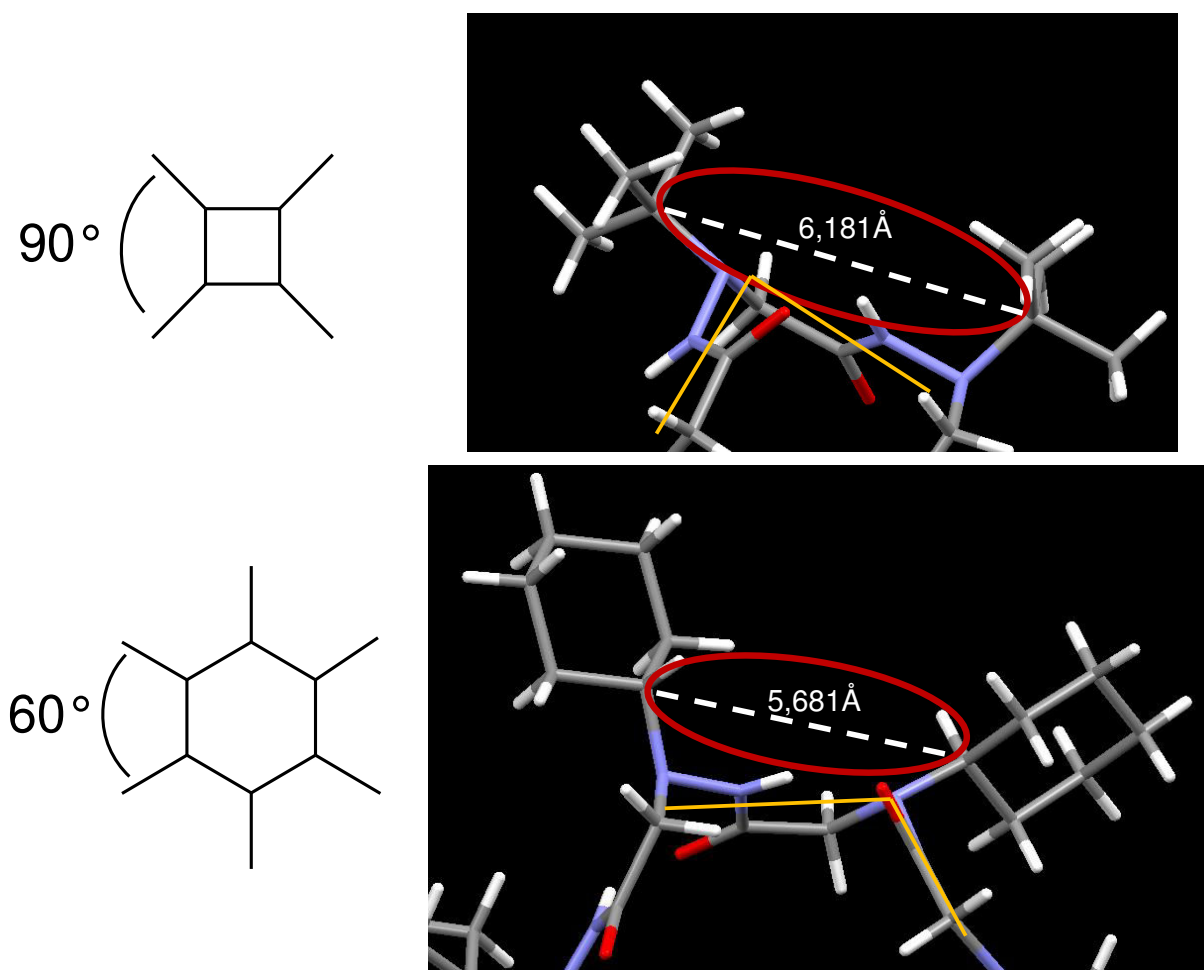
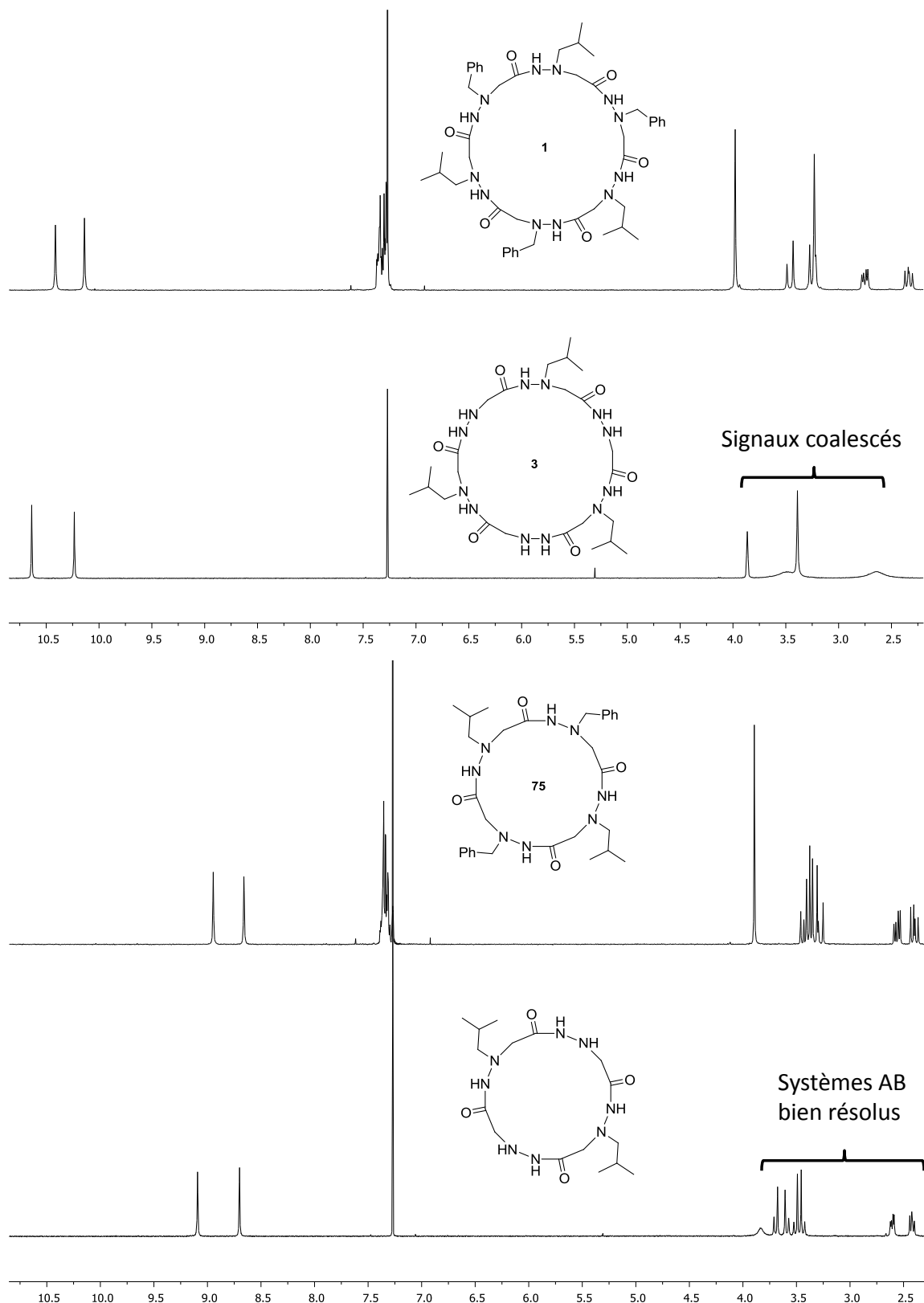


Figure 76

De manière surprenante, le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> **75**, qui est le moins encombré, présente la cinétique d'échange de loin la plus lente pour les tétramères. Comme c'est le seul à porter des résidus benzyle, il semblerait que l'effet hydrophobe du phényle, déjà observé pour les hexamères soit exacerbé dans le cas des tétramères, et qu'il réduise l'accès des molécules d'eau à l'ensemble des groupes NH puisque les vitesses d'échange restent sensiblement égales pour les deux groupes NH contrairement à ce qui est observé dans le cas des hexamères. Dans le cas d'un cyclotétrapeptide, l'espace inter-chaîne supérieur pourrait offrir une plus grande liberté de mouvement à la chaîne benzyle, qui couvrirait ainsi une surface plus grande en périphérie du macrocycle, élargissant de cette façon son effet hydrophobe à un domaine d'espace plus étendu. Le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> **75** est le seul pour lequel nous pouvons effectuer une comparaison homologue stricte tétramère/hexamère puisque les chaînes latérales sont les mêmes que celle du composé aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**. La vitesse d'échange H/D est

nettement plus lente dans le cas du tétramère. En plus de l'argumentation développée ci-dessus, deux autres phénomènes concourent certainement à cette différence importante. D'une part les expériences de RMN à température variable montrent que la barrière d'inversion est supérieure d'environ 9kJ/mol pour le tétramère, ce qui rend l'échange sur la forme décompactée statistiquement moins fréquente. La taille plus réduite du cycle, 16 liaisons contre 24 pour l'hexamère, engendre visiblement des tensions angulaires supérieures lors de l'inversion. Nous avons pu confirmer l'existence d'une tension de cycle supérieure dans les tétramères en comparant les spectres RMN  $^1\text{H}$  des composés débenzylés correspondants. Sur la figure 77 nous avons superposé le spectre du composé aza- $\beta^3$ -(H- $^i\text{Bu}$ )<sub>2</sub> à celui du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(H- $^i\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **3** déjà présenté en début de chapitre. Dans le cas du cyclotétramère, les groupes méthylène donnent des systèmes AB bien résolus alors que les signaux correspondants sont coalescés pour l'hexamère. Les expériences RMN-D ont permis de calculer les barrières d'énergie de ces deux composés qui valent respectivement 66.4 et 56.4kJ/mole.



**Figure 77 : Evolution du profil des systèmes AB suite à la débenzylation du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu)<sub>3</sub> 1 (en haut) et du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i$ Bu)<sub>2</sub> 75 (en bas).**

Enfin, nous avons souligné le déblindage plus fort d'environ 1.5ppm du proton hydrazide dans les hexamères. Si ce déblindage traduit une plus grande acidité du NH dans

l'hexamère, cette dernière pourrait conditionner son échange plus rapide dans les hexamères comme évoqué au début de cette discussion.

### Expérience d'échange dans le mélange CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>.

De manière générale les cinétiques d'échange H/D dans le mélange CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub> sont beaucoup plus rapides que celles observées dans le mélange CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O. Ceci n'est pas surprenant puisque le milieu est ici homogène et que CD<sub>3</sub>OD est en concentration relative bien supérieure par rapport au macrocycle. Les résultats du suivi par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H sont reportés dans les tableaux 16 et 17 respectivement pour les cyclotétramères et cyclohexamères.

Les groupes NH du cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** sont échangés instantanément. Pour le cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** la cinétique est ralentie mais l'effet de freinage spécifique du groupe benzyle, observé en présence de D<sub>2</sub>O, n'apparaît plus. La cinétique d'échange est la même pour les groupes NH, indépendamment de la taille de la chaîne latérale. Le composé aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** a une cinétique d'échange très lente, là encore sans différenciation dans les vitesses d'échange ce qui était déjà le cas en présence de D<sub>2</sub>O.

Cyclohexamères	aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>1</b>		aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <sub>3</sub> <b>23</b>		aza-β <sup>3</sup> -(cHex- <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> <b>25</b>	
Temps	NH (Bn)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH (Bn)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH (cHex)	NH ( <sup>t</sup> Bu)
5 min	100%	100%	67%	67%	4%	4%
1 h	100%	100%	100%	100%	6%	6%

Tableau 16 : Tableau 16 : Pourcentages d'échange H/D des NH hydrazidiques au cours du temps pour des cyclohexamères aza-β<sup>3</sup>-peptides (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD).

Pour les tétramères aza-β<sup>3</sup>-(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>2</sub> **75** et aza-β<sup>3</sup>-(<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> **20**, les signaux NH sont échangés instantanément. Seul le composé aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21**, le plus encombré, a une cinétique d'échange un peu plus lente, le NH (<sup>i</sup>Pr) étant échangé plus rapidement que le NH (<sup>t</sup>Bu) comme c'était déjà le cas en présence de D<sub>2</sub>O. L'échange est cependant beaucoup plus rapide que pour l'hexamère aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25**.

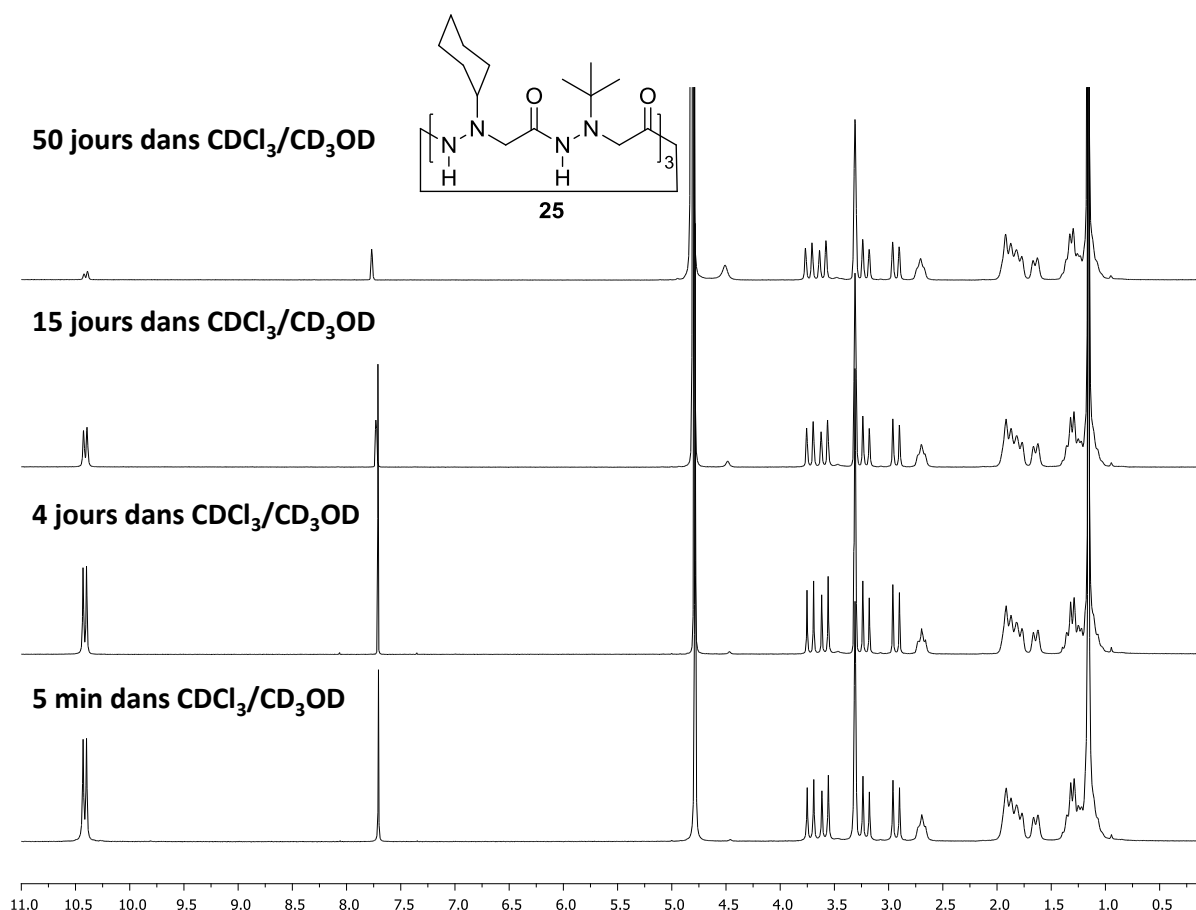
Cyclotétramères	aza-β <sup>3</sup> -(Bn- <sup>i</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>75</b>		aza-β <sup>3</sup> -( <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> <b>20</b>	aza-β <sup>3</sup> -( <sup>t</sup> Bu- <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> <b>21</b>	
Temps	NH (Bn)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH ( <sup>i</sup> Pr)	NH ( <sup>t</sup> Bu)	NH ( <sup>i</sup> Pr)
5 min	100%	100%	100%	54%	89%
1 h	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 17 : Pourcentages d'échange H/D des NH hydrazidiques au cours du temps pour des cyclotétramères aza-β<sup>3</sup>-peptides (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD).



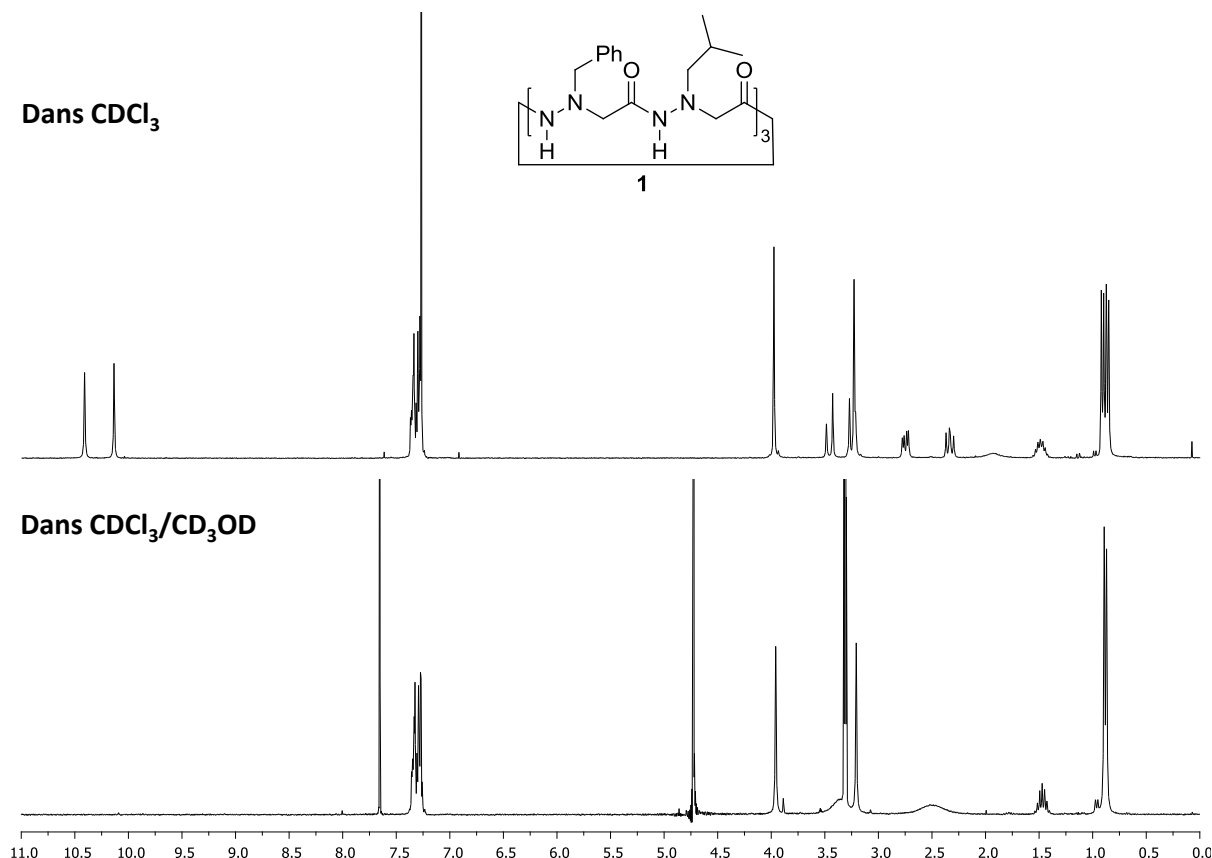
Nous avons déjà évoqué plus haut que l'échange H/D peut avoir lieu soit directement sur le cycle "foldé" (échange direct), soit au cours de l'état de transition déstructuré (nous qualifierons ce second processus "échange indirect" par commodité d'écriture). Une interprétation possible des expériences d'échange est d'admettre qu'à partir d'un certain degré d'encombrement, l'échange direct devient négligeable voire inopérant. L'échange direct sur la structure compactée serait responsable de la différenciation des cinétiques par effet stérique local lié au volume de la chaîne latérale ou à l'effet hydrophobe du substituant. Au contraire, l'échange indirect, au moment de l'inversion du cycle, ne donnerait pas lieu à la différenciation des cinétiques d'échange, le squelette déstructuré étant plus facilement accessible. Ainsi, dans le cas du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** l'échange aurait lieu préférentiellement sur l'état de transition aussi bien en présence de D<sub>2</sub>O que de CD<sub>3</sub>OD. Pour l'hexamère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** l'échange serait majoritairement indirect dans CD<sub>3</sub>OD, alors qu'il serait préférentiellement direct en présence de D<sub>2</sub>O où les cinétiques d'échange sont différenciées. L'orientation de l'échange sur l'état de transition par effet stérique résultant dans ce cas du remplacement de la molécule d'eau par la molécule de méthanol deutérié plus volumineuse. Dans le cas des tétramères, l'espace plus grand entre les chaînes latérales, permettrait l'échange direct de la molécule de méthanol deutérié sur le cycle compacté, même en situation de fort encombrement, ce qui expliquerait que la différenciation des cinétiques soit encore observée pour le composé aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21**.

Pour démontrer la réalité de l'effet stérique sur la cinétique d'échange H/D des macrocycles, l'expérience suivante a été réalisée. Nous avons utilisé le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25**, pour lequel la vitesse d'échange dans CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD est particulièrement lente puisqu'on observe encore les signaux correspondant aux protons NH même après 50 jours (spectre 25). Nous avons reproduit l'expérience sur ce composé en ajoutant dès le départ une goutte de D<sub>2</sub>O dans le milieu. Dans ces conditions il faut moins d'une heure pour observer la disparition totale des protons hydrazidiques. Dans ce milieu homogène, l'effet de la molécule de D<sub>2</sub>O plus petite accélère considérablement la vitesse d'échange.



Spectre 25 : Evolution de l'échange H/D des protons NH du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 25 dans  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ .

Il faut également signaler que, dans le cas du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **1** (spectre 26), l'expérience d'échange H/D réalisée dans le mélange  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  entraîne la coalescence des systèmes AB. On peut imaginer que le solvant protique puisse agir à deux niveaux par sa capacité à former des liaisons hydrogène. Il pourrait avoir un effet déstabilisant de la structure secondaire du cycle, et/ou un effet stabilisant de l'état de transition par solvation. Dans les deux cas, le résultat est un abaissement de la barrière d'énergie associée à l'inversion du macrocycle, ce qui expliquerait la coalescence des signaux à température ambiante. Le cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i\text{Bu}$ )<sub>2</sub> **75** ne présente pas ce phénomène alors que l'accessibilité du squelette au méthanol y est plus aisée. Comme la barrière d'inversion est plus élevée pour le tétramère, il faut en conclure que le méthanol agit en abaissant le niveau d'énergie de l'état de transition.



**Spectre 26 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 298K du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i\text{Bu}$ ) $_3$  **1** dans  $\text{CDCl}_3$  (en haut) et dans  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  (en bas) montrant l'échange des protons NH et la coalescence des systèmes AB.

Néanmoins, les expériences d'échange H/D et la détermination des barrières d'inversion pour le cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $^i\text{Pr}$ - $^i\text{Bu}$ ) $_2$  **21** et le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^i\text{Bu}$ ) $_3$  **25** semblent indiquer cette fois une barrière plus grande dans le cas de l'hexamère (90 versus 92.4kJ/mole). Il est donc possible que, en deçà d'un certain degré d'encombrement, la valeur de la barrière d'inversion soit essentiellement contrôlée par la rigidité du cycle ce qui favorise les cyclotétramères, et que pour les composés plus fortement encombrés, la barrière d'inversion soit ensuite contrôlée par le volume des chaînes latérales, du fait de l'espace plus faible entre elles, ce qui expliquerait que la tendance soit alors inversée.

Aucun des macrocycles encombrés, tétramères ou hexamères, ne présentent ce phénomène de coalescence observé dans le cas du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn- $^i\text{Bu}$ ) $_3$  **1**, les signaux de leurs spectres RMN restant aussi bien résolus que dans  $\text{CDCl}_3$ . Ces données confirment que l'abaissement de la barrière d'énergie par le méthanol résulte de la solvation de l'état de transition puisque cet effet devient d'autant moins sensible que l'occurrence de l'inversion diminue corrélativement avec l'encombrement et/ou la "tension" du cycle.

Comme on peut s'en rendre compte, l'analyse des expériences d'échange H/D s'avère délicate, même si elle a permis de rentrer un tant soit peu dans "l'intimité" des molécules. Ces

expériences amènent à formuler de nombreuses hypothèses et laissent des zones d'ombre dans l'interprétation des résultats. Des conclusions plus définitives pourront sans doute être tirées si nous disposons à l'avenir d'une plus grande variété de couples tétramère/hexamère homologues qui permettront des comparaisons plus rigoureuses.

## **Conclusion**

Ce chapitre illustre que la synthèse d'aza- $\beta^3$ -cyclotétramère et d'aza- $\beta^3$ -cyclohexamère fortement encombrés est difficile dans les conditions standards habituellement mises en jeu au laboratoire. Les études conformationnelles montrent que la présence de chaînes latérales encombrées ne modifie pas significativement la structure secondaire du squelette des aza- $\beta^3$ -cyclopeptides. Les expériences de RMN dynamiques réalisées ne permettent pas de déterminer précisément le niveau énergétique des barrières d'activation. Les valeurs  $\Delta G^\ddagger$  des nouveaux composés n'ont pu être estimées que par extrapolation. Néanmoins, l'effet de freinage stérique mis en évidence est net puisqu'il nous a permis de gagner pratiquement 3 ordres de grandeur sur la constante de vitesse d'inversion par rapport aux composés moins encombrés. Cependant les barrières d'énergie des modèles les plus encombrés ne semblent pas suffisamment élevées pour permettre la résolution d'un racémique à température ambiante. Dans les petits cycles (types diaziridines, diazétidines, ...) les chaînes latérales sont portées par deux atomes d'azote contigus et l'effet stérique apporté par les chaînes latérales est maximum. Dans notre cas les atomes d'azote  $N^\beta$  sont substitués par un atome d'hydrogène qui participe au réseau de liaisons hydrogènes bifides des hydrazinoturns, qui est un élément important dans le ralentissement de l'inversion des macrocycles à 16 et 24 chaînons. Il n'est donc pas possible d'encombrer les atomes  $N^\beta$  sans fortement déstabiliser la structure des macrocycles. Néanmoins, les expériences d'échange H/D semblent indiquer que des barrières plus élevées devraient pouvoir être atteintes dans le cas des cyclohexamères si nous parvenons à résoudre les problèmes de synthèse rencontrés et à augmenter encore l'encombrement global autour du squelette. Le travail décrit dans ce chapitre mérite donc d'être poursuivi pour tenter de déterminer la limite de cette barrière déjà étonnamment élevée en regard de la taille des molécules.

**CHAPITRE 3 : Influence d'un centre de  
chiralité exocyclique sur la chiralité de la  
structure secondaire du squelette.**

## Introduction

Les études portant sur le transfert de chiralité présentées dans le chapitre d'introduction indiquent qu'il est possible de contrôler à distance l'hélicité d'une structure secondaire par la présence d'un unique centre stéréogène. De manière analogue, Clémence Mocquet et Arnaud Salaün ont montré qu'il est possible de contrôler la configuration absolue de l'ensemble des atomes d'azote chirotopiques au sein de macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques modifiés tel que le cyclohexamère **2**, par transfert de chiralité depuis l'unité  $\beta^3$ -(*S*)-Leucine dans l'exemple présenté (figure 78). Dans les deux cas, le transfert de chiralité est relayé par la structure secondaire.

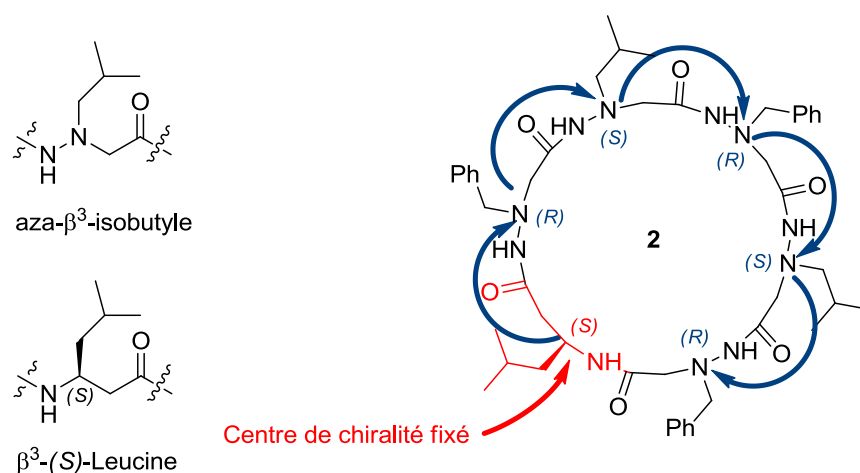


Figure 78

Pour étendre ce travail Clémence Mocquet et Loïc Louise ont ensuite entrepris d'étudier l'impact d'un centre stéréogène exocyclique sur la séquence chirale du squelette dans une série de cyclotétramères aza- $\beta^3$ -peptidiques. La présence du centre chiral exocyclique, associée à l'inversion du cycle, génère un équilibre entre composés diastéréoisomères (figure 79). Les diastéréoisomères étant différentiables en RMN il est alors possible de quantifier le degré de contrôle du carbone asymétrique exocyclique sur la séquence chirale du squelette. Cette étude préliminaire ayant été menée en série racémique, la situation correspond donc à l'existence des quatre stéréoisomères représentés sur la figure 79. Pour simplifier la représentation de ces composés, l'ensemble des atomes et liaisons présents entre deux atomes d'azote chiraux sont remplacés par une simple flèche qui symbolise également la direction des vecteurs NH-CO. Il existe donc en réalité un double équilibre E, mais comme les énantiomères (de même couleur sur la figure 79) donnent des signaux identiques en RMN cela ne rend pas les spectres plus complexes et n'affecte pas les conclusions de leur analyse.

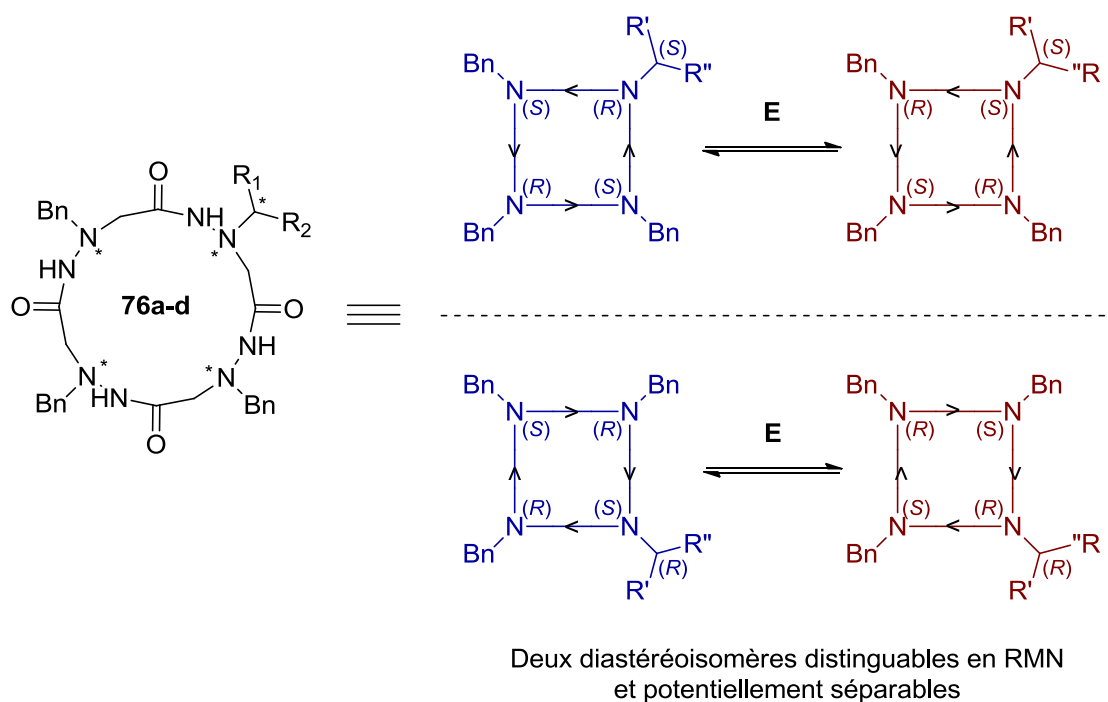
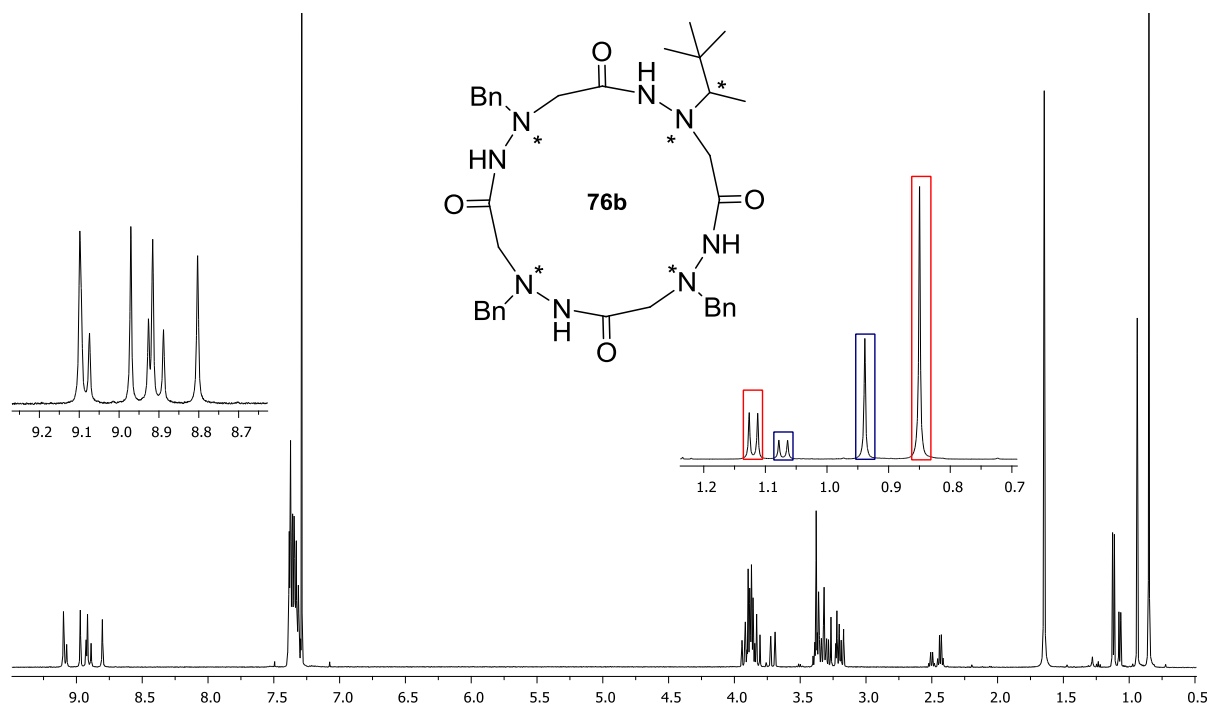


Figure 79 : Equilibre généré dans le cas des composés porteurs d'un centre stéréogène exocyclique.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  de ces cycles, illustrés par celui du composé **76b** (spectre 27), présentent tous deux jeux de signaux qui traduisent la proportion des deux diastéréoisomères en équilibre. A partir des courbes d'intégration, le rapport diastéréoisomérique a été calculé pour chaque cyclotétramère. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 18.

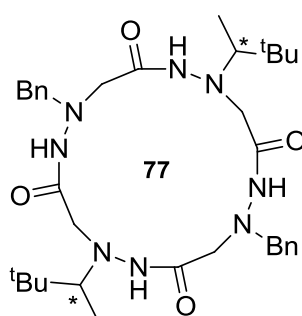


Spectre 27 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du tétramère cyclique **76b** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>Rapport</b>	<b>Ratio diastéréoisomérique</b>
<b>76a</b>	Bn	Me	53/47	6
<b>76b</b>	<sup>t</sup> Bu	Me	70/30	40
<b>76c</b>	Ph	Me	67/33	34
<b>76d</b>	Ph	<sup>i</sup> Pr	60/40	20

**Tableau 18**

Les rapports diastéréoisomériques diffèrent tous de 50/50, montrant que le centre chiral exocyclique exerce un certain contrôle sur le squelette en favorisant l'une des deux séquences chirales syndiotactiques. On remarque qu'une différence d'encombrement plus marquée entre les substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> du carbone asymétrique entraîne un ratio diastéréoisomérique plus grand. Cependant, contrairement au cas où le centre asymétrique est endocyclique, l'induction chirale s'avère insuffisante pour déplacer totalement l'équilibre E vers un seul diastéréoisomère. Dans l'objectif de déterminer si un effet de synergie permettrait d'augmenter la diastéréosélectivité, la synthèse du cyclotétramère **77** représenté figure 80 a été réalisée. Ce composé intègre deux fois le résidu donnant le ratio diastéréoisomérique le plus élevé dans les macrocycles **76**, positionnés face à face dans le squelette. Cette disposition est à même d'induire un effet de synergie dans le transfert de chiralité puisque, dans le cas où les atomes de carbone asymétriques sont homochiraux (macrocycle "homochiral"), leur effet d'induction vis-à-vis du squelette ira dans le même sens. La synthèse donnera aussi inévitablement le macrocycle "hétérochiral".



**Figure 80**

Le macrocycle "homochiral" possède un axe de symétrie C<sub>2</sub> qui engendre l'équivalence des protons hydrazidiques situés en vis à vis. On devrait donc observer pour ce composé deux paires de singulets d'intensités différentes matérialisant l'équilibre entre les deux formes diastéréoisomères résultant de l'inversion du squelette (figure 81).



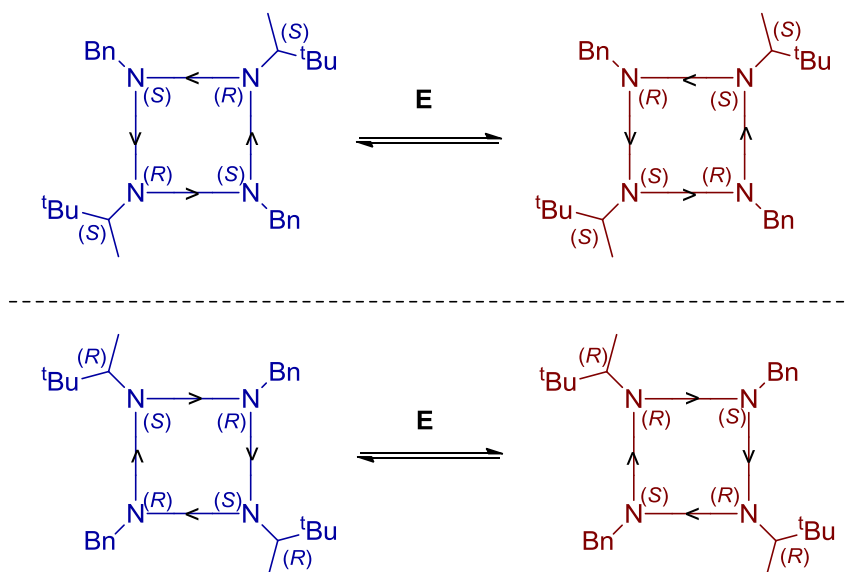


Figure 81 : Equilibre généré dans le cas du composé homochiral 77.

Dans le cas du composé "hétérochiral", comme les centres asymétriques exocycliques ont des configurations absolues opposées ils vont agir sur le squelette de façon inverse et avec un effet d'induction chirale d'amplitude strictement identique. Du point de vue théorique un tétramère "hétérochiral" se comportera donc comme s'il n'y avait pas de chiralité exocyclique, l'inversion du macrocycle générant un équilibre E entre deux énantiomères. C'est effectivement le cas comme on peut s'en rendre compte sur la figure 82. L'inversion du squelette conduit à un composé qui est l'image du composé de départ, c'est-à-dire son énantiomère. Pour le composé "hétérochiral" le spectre RMN  $^1\text{H}$  va donc présenter un jeu de signaux unique. Les quatre NH auront en principe des déplacements chimiques différents.

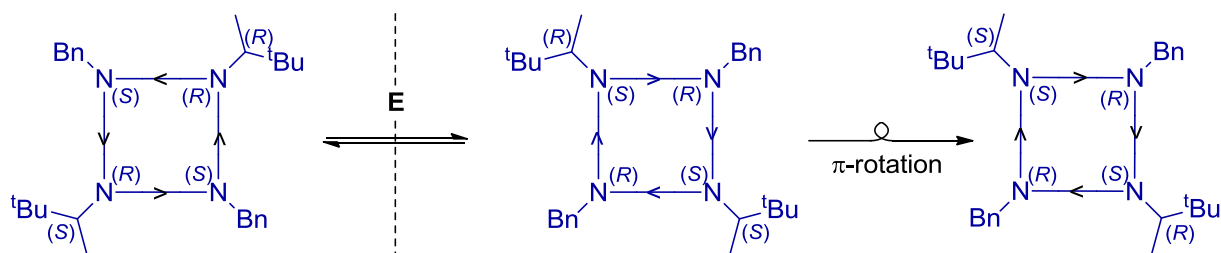
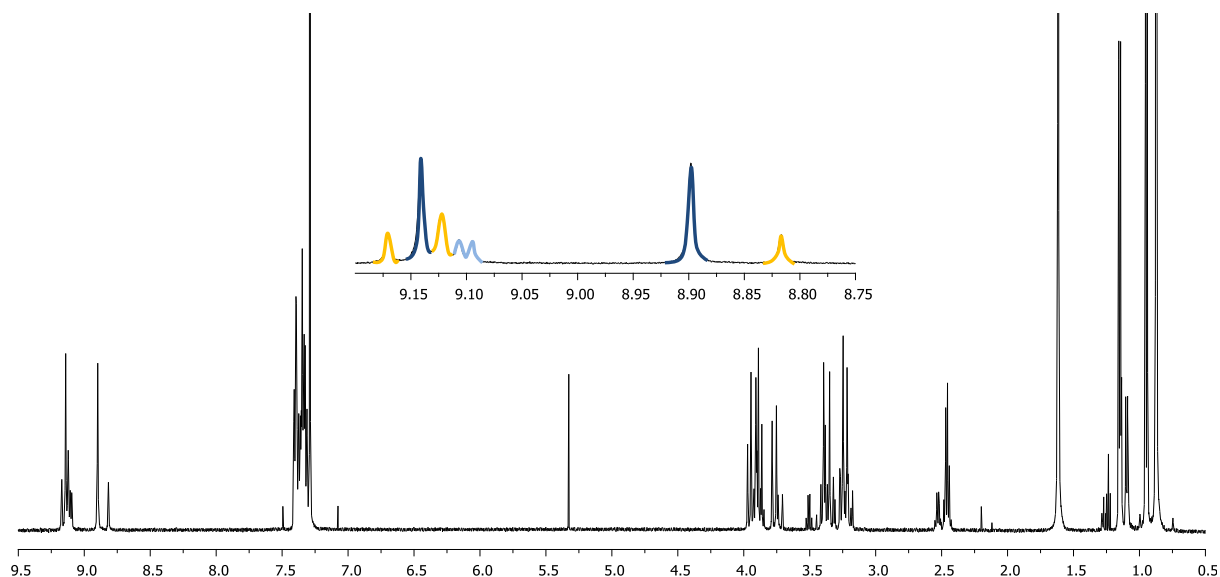


Figure 82 : Equilibre généré dans le cas du composé hétérochiral 77.

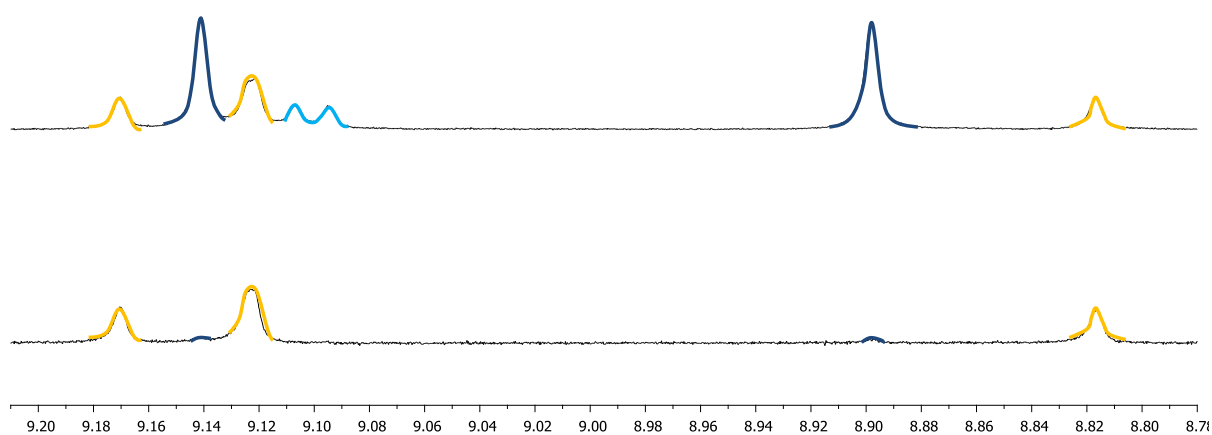
Au bilan, le mélange des macrocycles "homochiral" et "hétérochiral" doit générer huit signaux différents dans la zone des groupes NH.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de la poudre brute obtenue par chromatographie présente des signaux imbriqués de manière inextricable dans la zone correspondant aux méthylènes endocycliques et aux chaînes latérales. Par contre, la zone des protons hydrazide présente des signaux suffisamment individualisés pour être exploités (spectre 28).

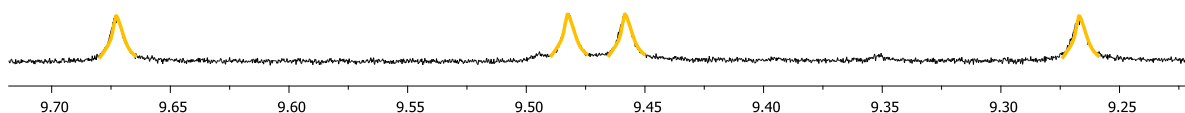


**Spectre 28 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange homochiral et hétérochiral 77 (CDCl<sub>3</sub>, 298K).**

Par cristallisation successive de cette poudre, nous sommes parvenus à enrichir le mélange en l'un des deux composants dont la zone des protons NH apparait sur le spectre 29 en bas) superposés à celui correspondant pour la poudre brute (en haut). On y voit globalement trois signaux d'intensité relative 1/2/1 (surlignés en jaunes sur le spectre 29). Comme nous l'avons présenté ci-dessus seul le racémique du cyclotétramère "hétérochiral" peut générer ces signaux (Le spectre RMN <sup>1</sup>H 30 du composé hétérochiral dans C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> permet de distinguer clairement les quatre signaux NH attendus). Si l'on soustrait ces signaux au spectre du mélange il ne reste que les deux paires de singulets d'intensité inégale correspondant aux deux formes diastéréoisomères du composé "homochiral" (surlignés en bleu sur le spectre 29).



**Spectre 29 : RMN <sup>1</sup>H, zone des NH du spectre du mélange homochiral et hétérochiral (en haut) et du spectre du mélange enrichi en composé hétérochiral (bas).**



Spectre 30 : RMN  $^1\text{H}$ , zone des NH du spectre du mélange enrichi en composé hétérochiral dans  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ .

L'intégration des signaux NH (en bleu) correspondant au composé "homochiral" permet de calculer un ratio diastéréoisomérique de 60% dans  $\text{CDCl}_3$ , contre 40% dans le cas du tétramère **76b**. Il existe donc bien un effet de synergie lorsque l'induction chirale des deux carbones asymétriques va dans le même sens. Mais l'étude de ce composé démontre aussi que le contrôle de la configuration absolue du squelette par des éléments exocycliques reste un challenge difficile.

Afin de poursuivre cette étude, il fallait impérativement s'affranchir des difficultés inhérentes à l'utilisation d'inducteurs chiraux racémiques qui conduit à l'obtention de mélange difficilement séparables. Pour réaliser cet objectif, deux approches ont été tentées. La première a consisté à modifier des macrocycles préexistants par greffage d'éléments de chiralité sur les chaînes latérales. La seconde à construire un macrocycle en y introduisant des unités énantiopures. Le travail a été réalisé sur des cyclohexamères avec l'espoir d'obtenir des rendements de synthèse plus favorables qu'avec les tétramères et dans lesquels il serait à priori possible d'exacerber l'effet de synergie par l'introduction de trois unités stéréoinductrices homochirales non adjacentes ce qui conduirait à des composés de symétrie  $C_3$  (figure 83).

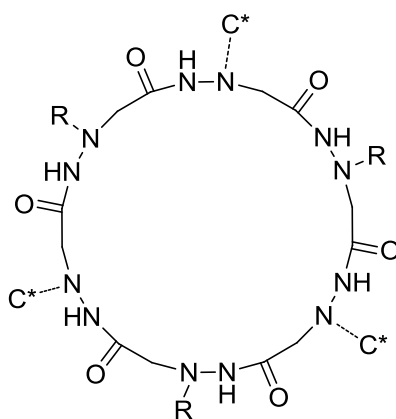


Figure 83

## Introduction d'éléments d'asymétrie exocycliques par post-modification d'aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides.

Une première approche a été tentée en nous appuyant sur le travail réalisé par Clémence Mocquet et Arnaud Salaün qui ont démontré la possibilité de refunctionaliser les macrocycles aza- $\beta^3$ -cyclopeptidique par débenzylation puis acylation par des isocyanates variés comme nous l'avons évoqué au chapitre I. Cette synthèse a d'abord été reproduite au départ du macrocycle aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1** en utilisant l'isocyanate commercial dérivé de la (*S*)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine (figure 84).

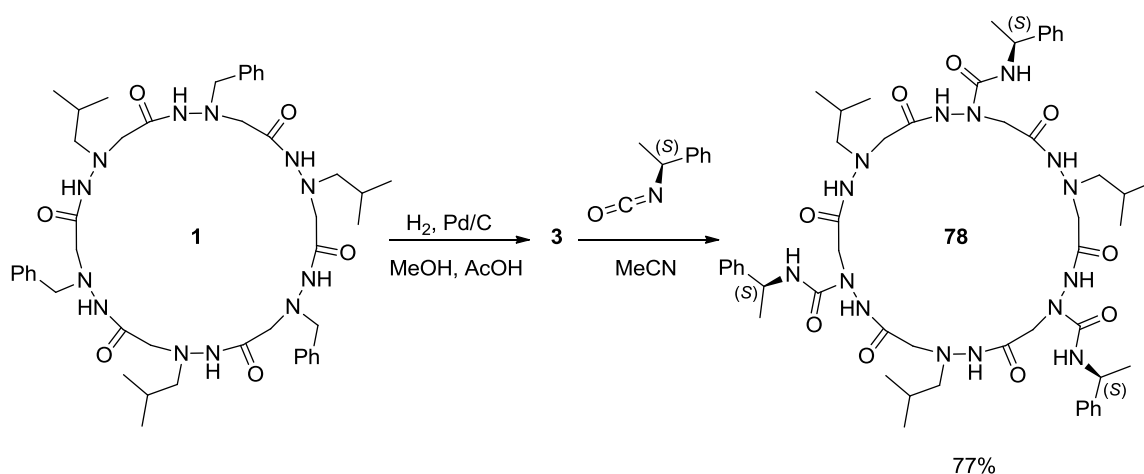


Figure 84 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(iso(*S*)MePh-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **78**.

La débenzylation du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **1**, dans le méthanol en présence de palladium sur charbon (10% en masse) et d'une trace d'acide acétique, sous atmosphère de dihydrogène, mène au macrocycle aza- $\beta^3$ -(H-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **3** quantitativement. La fonctionnalisation des atomes d'azote N <sup>$\alpha$</sup>  libérés est obtenue par traitement avec un excès en (*S*)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzyle isocyanate à température ambiante dans l'acétonitrile. Après évaporation du solvant on obtient un solide brut qui se révèle très peu soluble dans CDCl<sub>3</sub>. Le macrocycle attendu est purifié par filtration/lavage à chaud dans l'acétonitrile. Le rendement global de produit isolé est de 77%. Des cristaux ont été obtenus par cristallisation lente après solubilisation de ce solide dans l'acétonitrile à ébullition. La résolution de la structure cristalline (figure 85) révèle comme attendu, l'organisation préalablement observée pour les macrocycles analogues préparés par Clémence et Arnaud. Il se présente sous la structure secondaire habituelle, la conformation du squelette résultant du réseau d'hydrazinoturn. On y observe également que le NH exocyclique de chaque résidu acylé vient se positionner systématiquement au-dessus de l'azote du groupe NH de ce même résidu formant avec le

douplet libre de cet atome une liaison hydrogène faible ( $d(\text{NH}\cdots\text{N}) = 2.267\text{\AA}$ ). La refunctionalisation des atomes d'azote  $\text{N}^\alpha$  libre entraîne un changement dans l'ordre de priorité des substituants de l'atome d'azote acylé ce qui génère une séquence chirale homotactique du squelette dans ce cas.

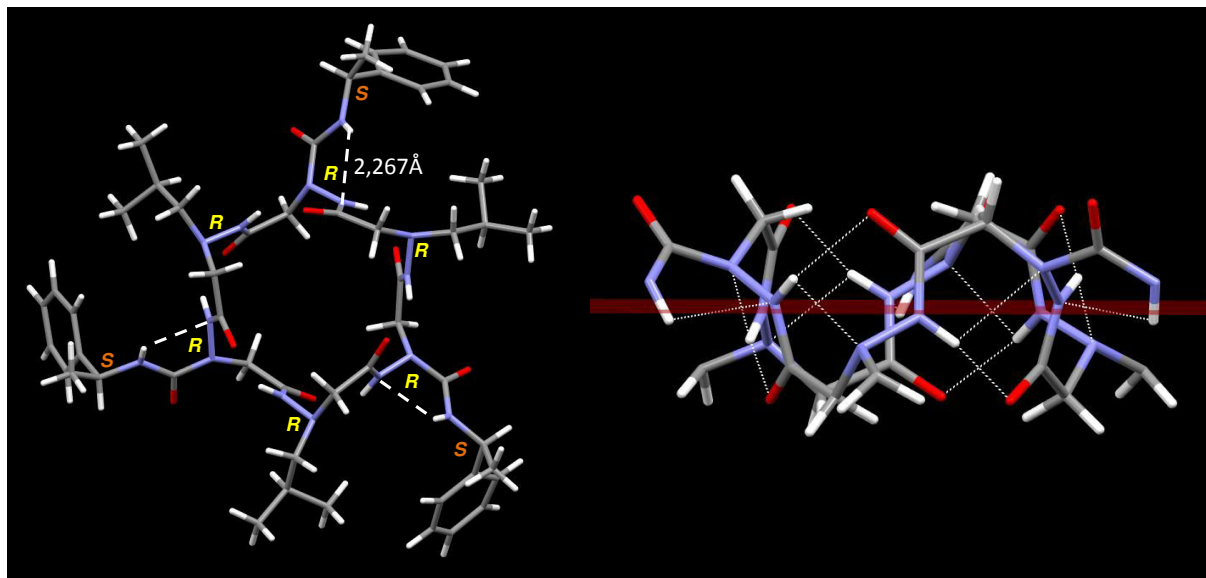
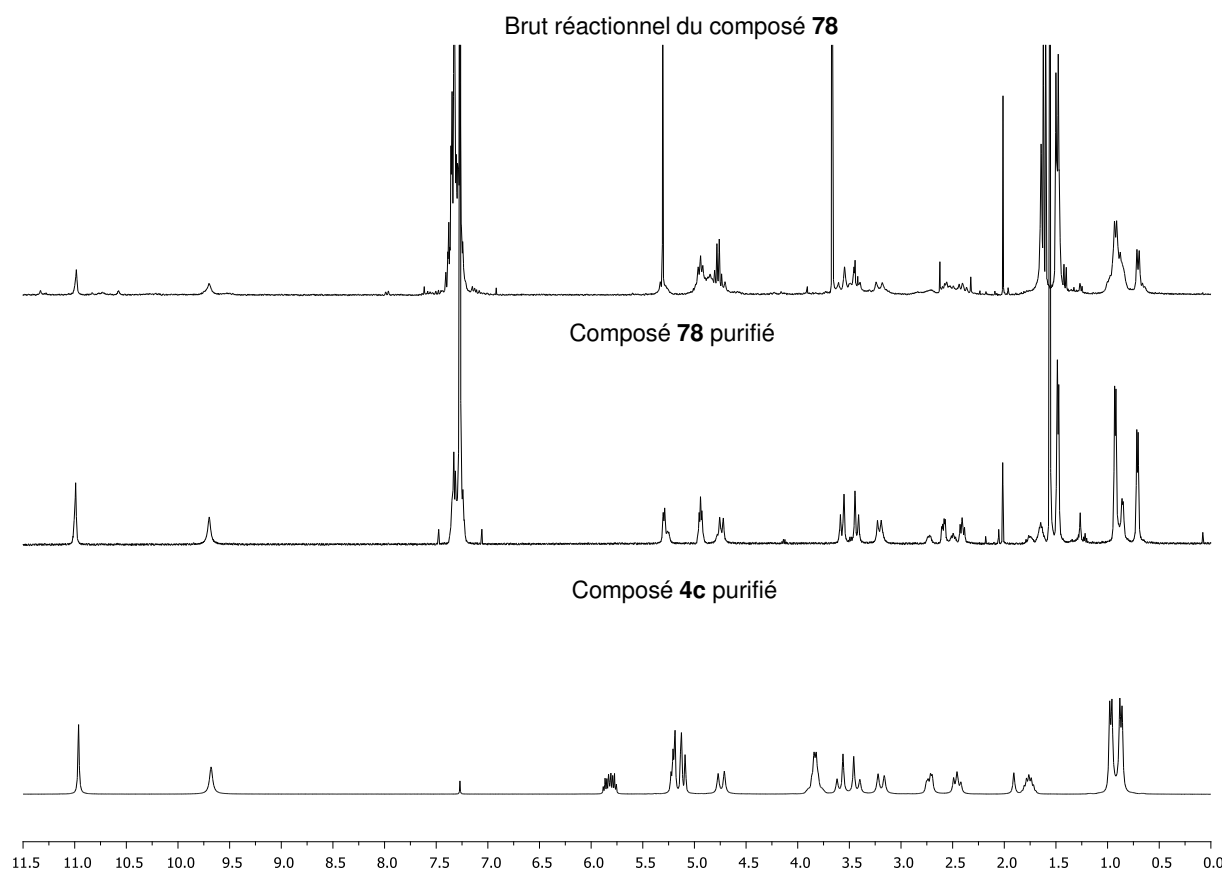
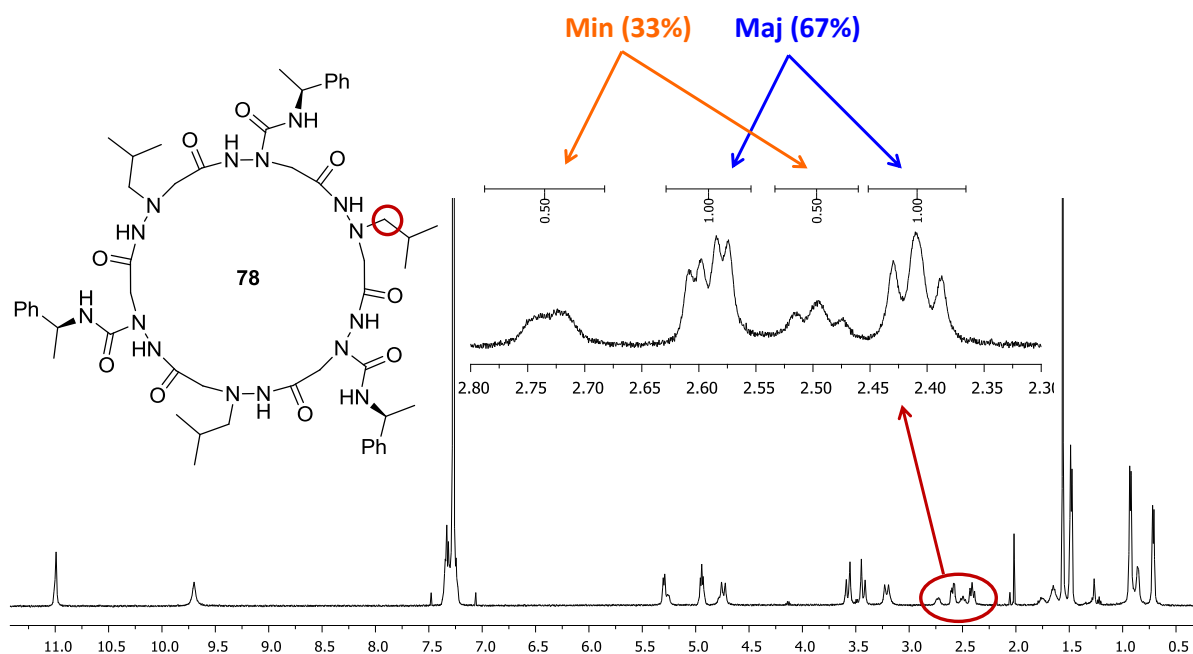


Figure 85 : Structure cristalline de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(iso(*S*)MePh- $^t$ Bu)<sub>3</sub> **78**.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel et du macrocycle **78** recristallisé sont superposés sur la figure suivante (spectre 31), au-dessus du spectre du macrocycle aza- $\beta^3$ -(isoCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- $^t$ Bu)<sub>3</sub> **4c** présenté comme référence à titre de comparaison. Le composé purifié présente dans la zone NH deux signaux dont les déplacements chimiques et l'allure indiquent qu'il se comporte comme les macrocycles analogues préalablement obtenus par Clémence et Arnaud en maintenant en solution le réseau de liaison hydrogène observé à l'état solide. Bien que la zone NH montre seulement deux signaux, le reste du spectre révèle la présence des deux diastéréoisomères en solution. L'intégration des signaux CH<sub>2</sub> de la chaîne *iso*-butyle bien différenciés, permet de calculer un rapport diastéréoisomérique de 67/33 (spectre 32). Bien que les atomes de carbone chiraux soient situés en position  $\gamma$  de l'atome d'azote acylé, le ratio diastéréoisomérique (34%) traduit que leur effet inducteur synergique n'est pas nul. Sans doute l'existence de la liaison hydrogène entre le squelette et le NH exocyclique observée à l'état solide contribue elle à transférer à distance l'influence du centre inducteur. Cet effet intéressant n'est cependant pas suffisant pour obtenir une diastéréosélection totale.



Spectre 31 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel du composé **78** (en haut) et du composé **78** purifié comparé à celui du cyclohexamère **4c** (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre 32 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(iso(*S*)MePh-*i*Bu) $_3$  **78** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

Le remplacement de la chaîne *iso*-butyle par un résidu plus volumineux a été envisagé avec l'idée que la présence de voisins plus encombrants pourrait augmenter la diastéréosélectivité. Cette objectif devait être aisément atteint en reproduisant le schéma de synthèse de la figure 84 à partir du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** (figure 86). Cependant la débenzylation par hydrogénolyse n'est pas sélective et s'accompagne de la perte de groupements *tert*-butyle. Les groupements benzyle et tertibutyle ne sont donc pas orthogonaux vis-à-vis de l'hydrogénation catalytique. Nous n'avons donc pas pu répondre à notre interrogation sur ce point.

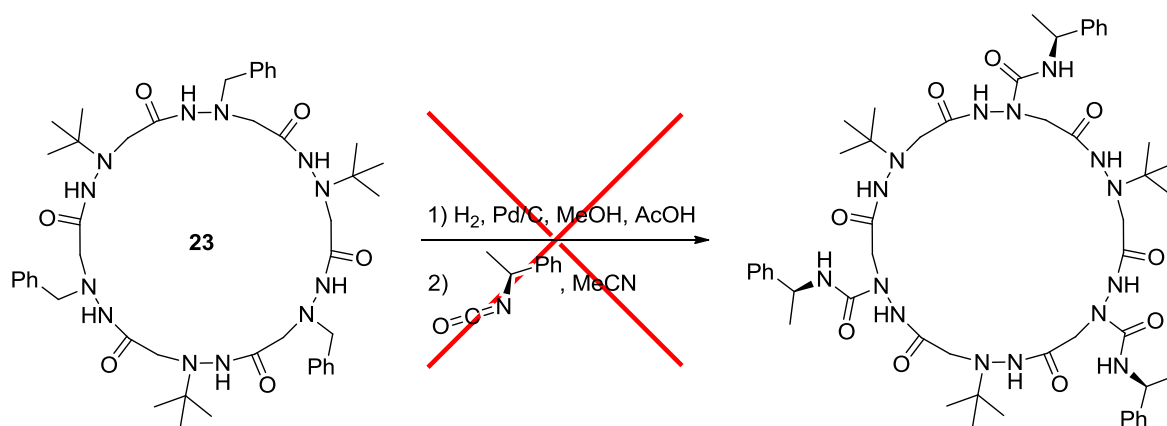


Figure 86 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(*iso*(*S*)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> basé sur celui du l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(*iso*(*S*)MePh-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **78**.

Comme l'illustre le comportement du macrocycle aza- $\beta^3$ -(*iso*(*S*)MePh-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **78**, l'éloignement du centre stéroinducteur peut être compensé dans une certaine mesure par son positionnement préférentiel par rapport au squelette, l'existence d'une liaison hydrogène entre la chaîne latérale et un élément du squelette pouvant contribuer à satisfaire cette condition. Nous avons alors entrepris la synthèse du macrocycle aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **80**. Ce composé donnerait potentiellement accès au macrocycle aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CONH(*S*)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **79** par refonctionnalisation, en l'occurrence par couplage peptidique entre les fonctions acide carboxylique et la (*S*)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine (figure 87). Cette stratégie de synthèse permettrait à la fois d'introduire une chaîne latérale volumineuse, susceptible d'améliorer le rapport diastéréoisomérique, d'introduire trois centres stéroinducteurs, en position  $\delta$  de l'atome d'azote chiral, et de créer un groupe amide exocyclique à même d'établir un contact avec des éléments polaires du squelette.

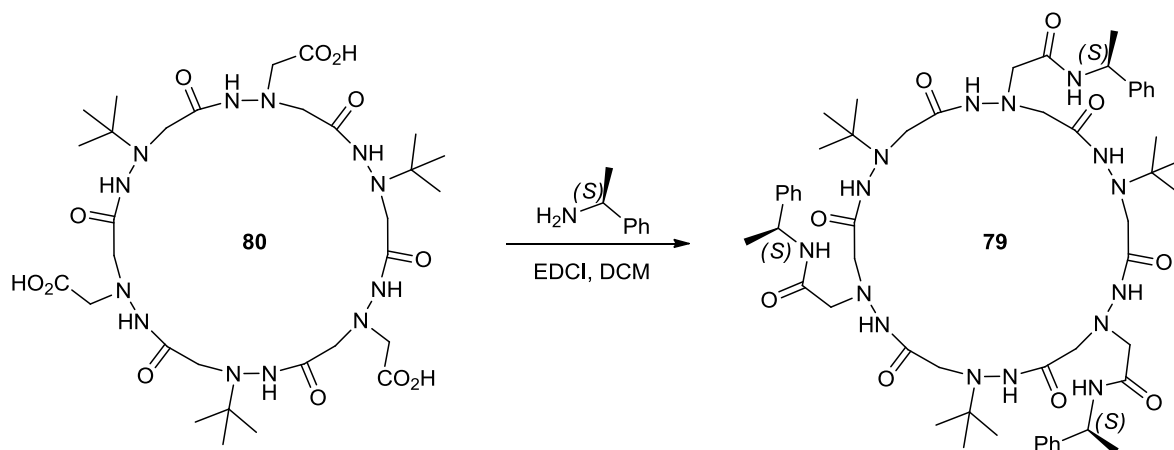


Figure 87 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CONH(S)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 79 par couplage peptidique entre la (S)-α-méthyl-benzylamine et les fonctions acide carboxylique de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 80.

### Synthèse des monomères Boc-aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn 82 et Boc-aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu)-OBn 83

Le cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 80 devrait pouvoir être obtenu par saponification du cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 81 (figure 88). La synthèse de ce dernier nécessite de préparer de nouveaux monomères qui permettront de laisser la fonction ester méthylique intacte pendant la synthèse du macrocycle.

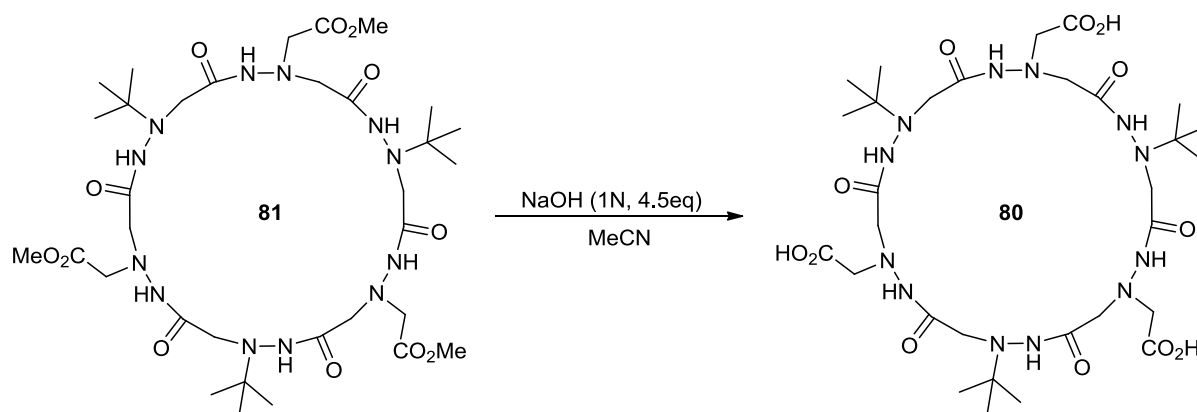


Figure 88 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 80.

La présence de l'ester méthylique sur la chaîne latérale impose de travailler avec un groupe protecteur des fonctions acide carboxylique qui soit orthogonal de l'ester méthylique et du groupement Boc pour la construction du macrocycle. La fonction ester benzylique devrait à priori permettre de créer cette orthogonalité. Pour construire ce composé nous avons donc préparé les monomères Boc-aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn 82 et Boc-aza-β<sup>3</sup>-(<sup>t</sup>Bu)-OBn 83



analogue benzylé du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)-OMe **11**. Les schémas réactionnels correspondants sont présentés ci-dessous (figure 89).

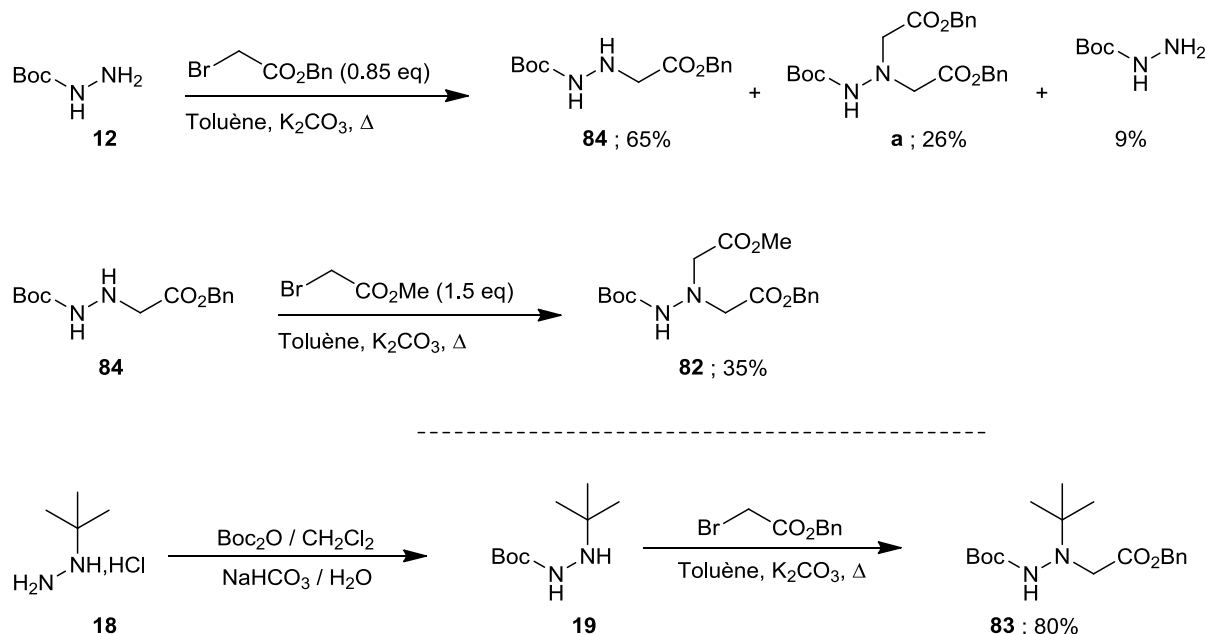


Figure 89 : Schémas de synthèse des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)-OBn **83**(haut) et Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn **82** (en bas).

Lors de la synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** par substitution nucléophile du *tert*-butylcarbazate sur le bromoacétate de benzyle, le composé attendu est invariablement accompagné du composé disubstitué **a**. La formation de ce produit secondaire peut être limitée à environ 25% en travaillant avec un léger défaut en dérivé bromé. Dans ces conditions le brut réactionnel après consommation totale du bromoacétate de benzyle contient le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** (65%) et les deux sous-produits que sont le composé **a** (26%) et le *tert*-butylcarbazate non consommé (9%). Si le *tert*-butylcarbazate est éliminé aisément par simple lavage avec une solution d'acide chlorhydrique molaire, la séparation des composés mono et disubstitués s'est révélée difficile. Elle nécessite trois éluions successives du mélange sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole). En réunissant à chaque étape les fractions pures, le composé Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** a été obtenu avec un rendement de 58%. La réaction du composé Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** sur le bromoacétate de méthyle (en excès) permet d'obtenir, après purification sur gel de silice (dichlorométhane), le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn **82** avec un rendement global sur les deux étapes de 35%.

L'unité Boc-aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)-OBn **83**, est obtenue dans les conditions utilisées pour la synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)-OMe **11** en remplaçant simplement le bromoacétate de méthyle par le bromoacétate de benzyle. L'huile brute obtenue à l'étape finale cristallise

dans l'éther de pétrole pour donner le composé souhaité avec un rendement global de 80% sur les deux étapes.

### Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CONH(*S*)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **79**

A partir des unités Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn **82** et Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **83**, nous avons préparé le macrocycle aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81** selon le schéma de synthèse ci-dessous (figure 90). La stratégie de synthèse et les étapes chimiques sont identiques à la synthèse du macrocycle aza- $\beta^3$ (cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** présentés dans le chapitre précédant, hormis les étapes de déprotection des fonctions C-terminales qui sont réalisées par hydrogénolyse catalytique. Cette étape chimique donne quantitativement les acides carboxyliques correspondants à condition de réaliser la réaction dans l'isopropanol pour éviter la transestérification de l'ester benzylique par le méthanol ou l'éthanol. Les rendements des couplages peptidiques sont bons et le macrocycle est obtenu après purification sur gel de silice et précipitation dans l'éther diéthylique avec un rendement de 34%.

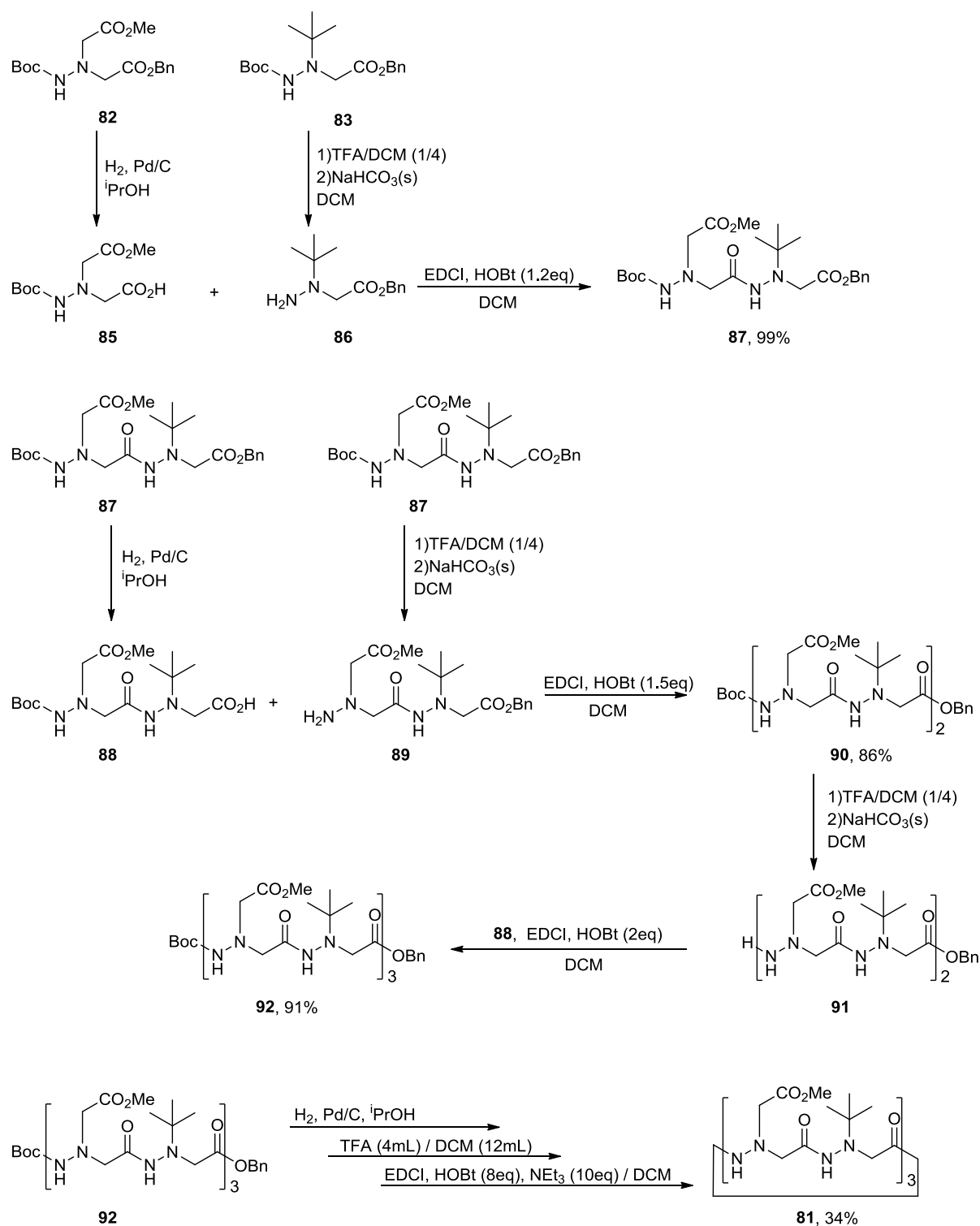
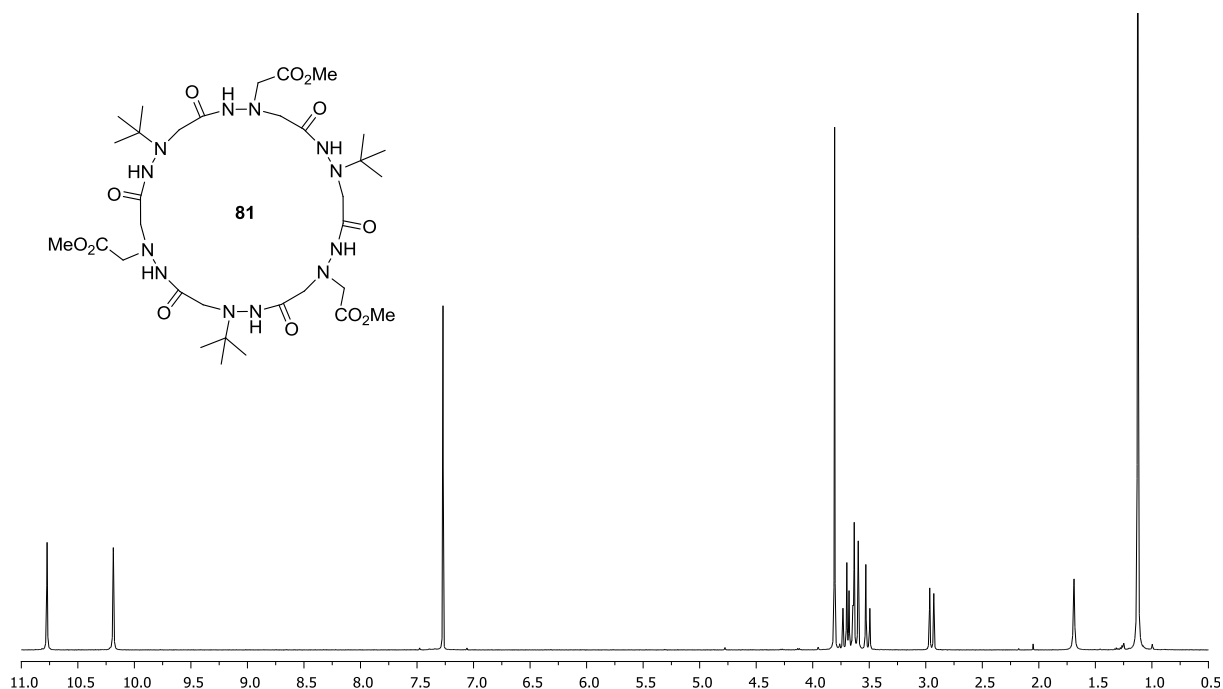
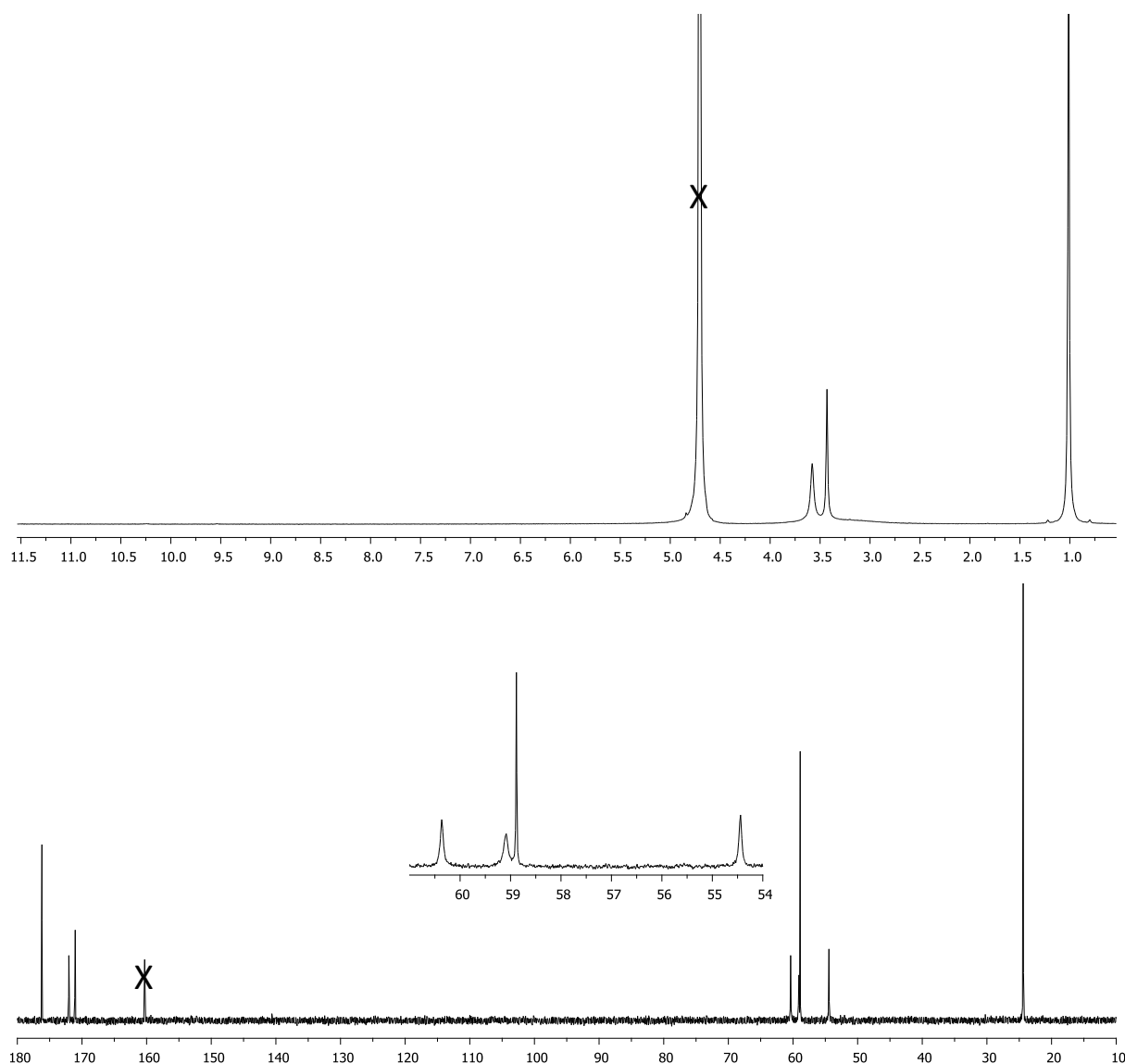


Figure 90 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81**.



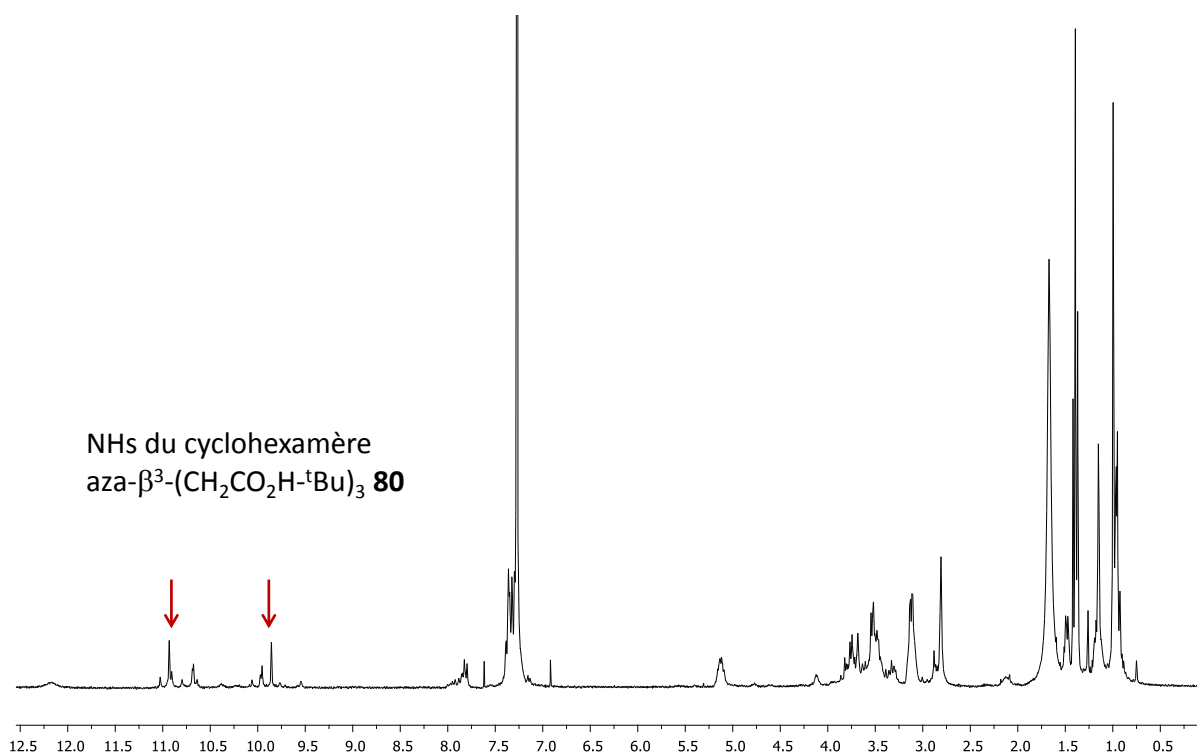
**Spectre 33 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ - $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **81** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).**

Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ - $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **81** est saponifié par une solution de soude molaire dans nos conditions habituelles. Un précipité apparaît lors de l'acidification. Ce solide se révèle très peu soluble dans un grand nombre de solvants organiques ainsi que dans l'eau. Toutefois l'ajout d'une petite quantité d'hydrogénocarbonate de sodium dans  $\text{D}_2\text{O}$  permet de solubiliser le solide nous permettant d'enregistrer les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , correspondant au cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2^-$ - $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **80'**. On remarque que les protons NH sont échangés et que les méthylènes donnent des signaux coalescés mais les mesures d'intégration confirment le nombre de  $\text{CH}_2$  attendu. En combinant ces informations à celles de la RMN  $^{13}\text{C}$  nous pouvons confirmer que ce précipité est le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ - $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **80**, obtenu avec un rendement de 82%.



Spectre 34 : Spectres de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **80'** (298K, D<sub>2</sub>O/NaHCO<sub>3</sub>) en haut RMN <sup>1</sup>H (300MHz) et en bas RMN <sup>13</sup>C (75MHz).

Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **80** est mis en présence d'un large excès (5eq) de (*S*)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine et d'agents de couplage en milieu concentré. Suite au traitement nous parvenons à obtenir un précipité dans l'éther diéthylique à partir du brut réactionnel. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du solide et du filtrat nous laisse penser que la réaction de couplage est incomplète. Le solide et le filtrat sont réunis et la réaction est relancée avec 15 équivalents de (*S*)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine, d'EDCI et d'HOBt. Après 4 jours seule une faible évolution de la réaction est observée, indiquant que le couplage ne se fait pas efficacement (spectre 35).



**Spectre 35 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit de la réaction de couplage entre l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-^t\text{Bu}$ ) $_3$  **80** et la (*S*)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine.**

L'obtention de macrocycles à symétrie  $C_3$  porteurs de chaînes latérales stéréoinductrices par la stratégie de refunctionalisation décrite ci-dessus s'est donc avérée difficile dans l'ensemble puisque nous n'avons pu isoler et obtenir des informations que dans le seul cas du composé aza- $\beta^3$ -(iso(*S*)MePh- $^i\text{Bu}$ ) $_3$  **78**. Nous avons donc réorienté notre approche en utilisant une unité aza- $\beta^3$ -aminoacide énantiopure pour la construction de nouveaux cyclohexamères.

### ***Obtention de l'unité énantiopure Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO $_2$ Me)-OBn **93*****

Pour accéder à l'unité Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO $_2$ Me)-OBn **93**, nous avons travaillé en collaboration avec Samir Acherar, maître de conférence dans l'équipe de Brigitte Jamart à l'Université de Lorraine à Nancy. Samir a montré qu'il est possible de préparer les monomères **94** représentés sur la figure 91 en faisant réagir une hydrazine Boc-protégée avec le triflate dérivé du lactate de méthyle, généré *in situ*.<sup>58</sup> Appliquer cette méthode à l'hydrazine Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** donnerait accès au monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO $_2$ Me)-OBn **93** qui

<sup>58</sup> Moussodia, R.-F.; Acherar, S.; Bordessa, A.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 68, 4682–4692.

pourrait ensuite être combiné avec l'unité Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **83** pour construire le macrocycle aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95**. Dans ce composé, les trois centres d'asymétrie seraient situés au plus proche des atomes d'azote chirotopiques.

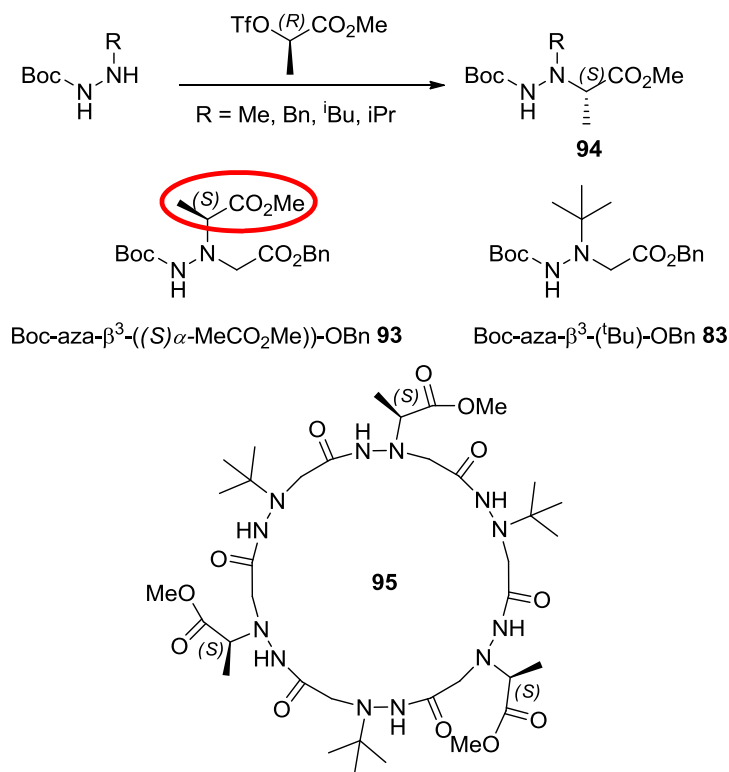


Figure 91

### Synthèse du monomères Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93**

La synthèse de l'unité chirale, à partir du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84**, décrit précédemment, a été réalisée à Nancy par Samir Acherar selon le schéma réactionnel présenté ci-dessous.

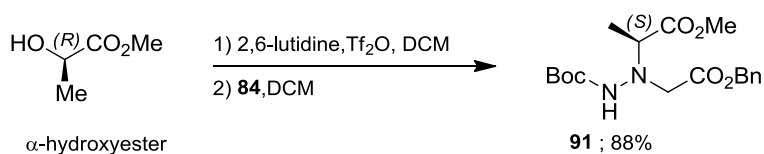


Figure 92 : Schéma de synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93**.

L'introduction de la chaîne latérale chirale n'a pas posé de problème particulier et l'aza- $\beta^3$ -aminoacide Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93** a été pu être obtenu avec un rendement de 88%.

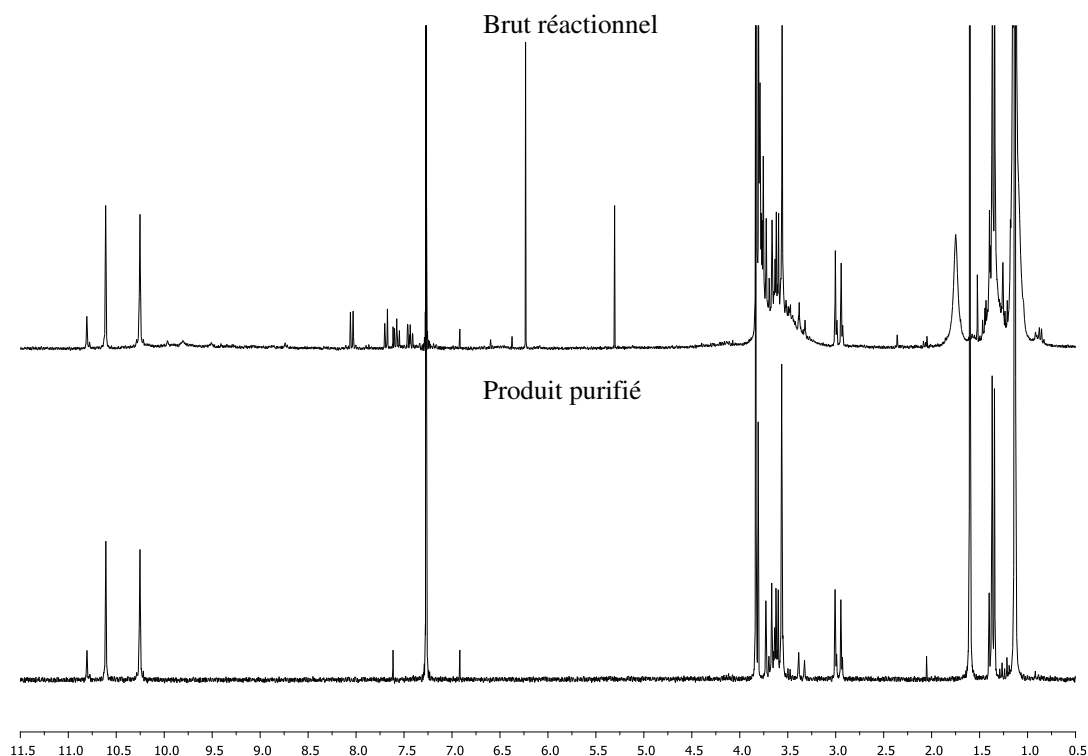
### Synthèse et purification du cyclohexamères aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95**

A partir des unités Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **83** et Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93**, nous avons synthétisé le macrocycle aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** selon le schéma de synthèse ci-dessous (figure 93). La stratégie de synthèse et les étapes chimiques sont identiques à la synthèse du macrocycle aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81** présentée plus haut (figure 90). Les produits de couplage dans nos conditions standards sont obtenus avec de bons rendements. En revanche, la macrocyclisation finale conduit au composé aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** avec un rendement de 17% après purification du brut sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle) et précipitation du macrocycle dans l'éther diéthylique. Ce rendement est néanmoins supérieur à celui observé pour le macrocycle aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** dont l'encombrement est comparable. Les tentatives de recristallisation du composé n'ont pas permis d'isoler des cristaux de qualité.





**Figure 93 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95.**

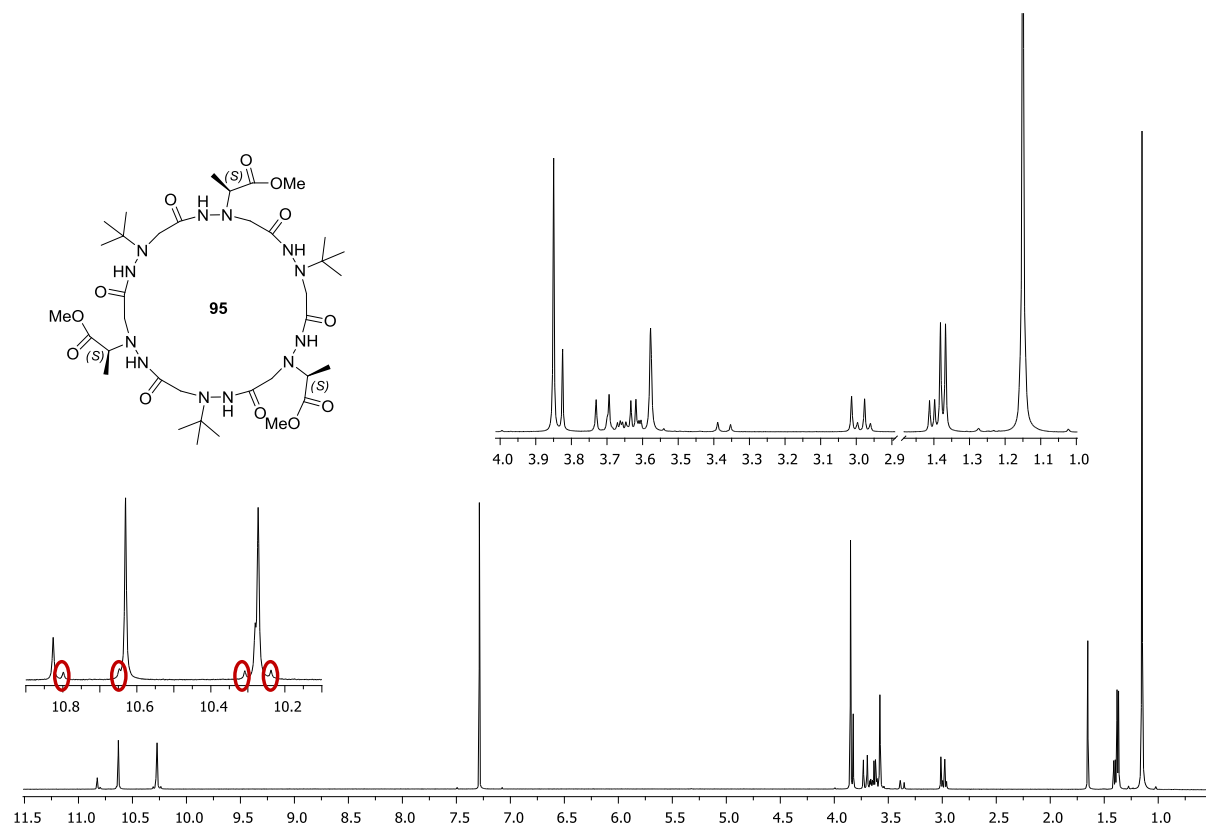


Spectre 36 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** avant et après purification (300MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

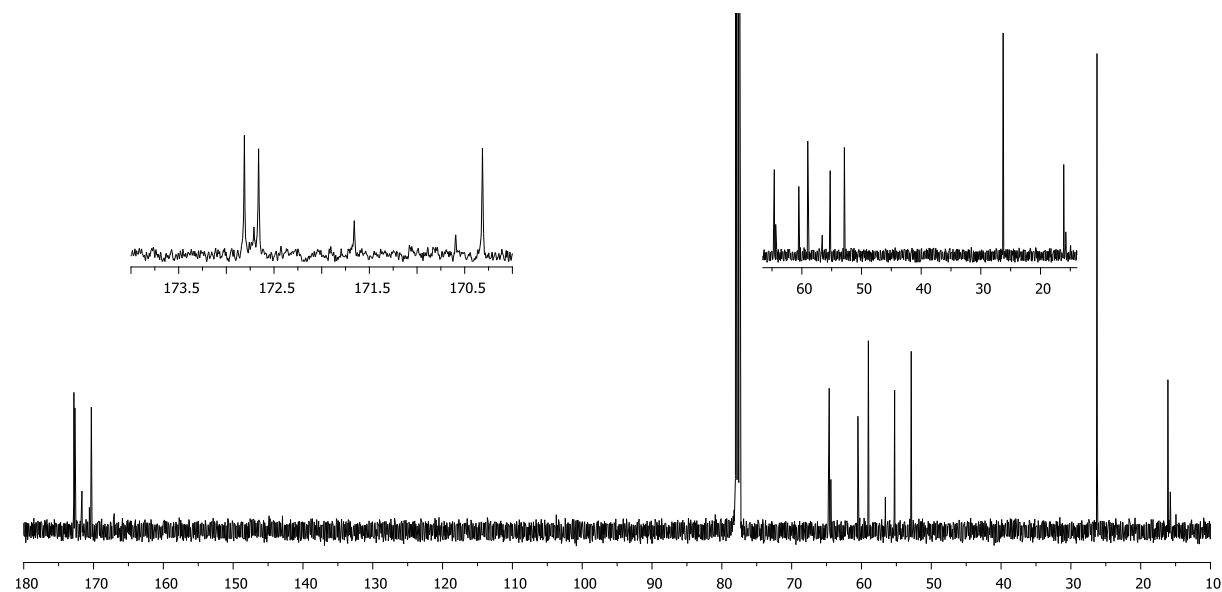
### Etude du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95**

La spectroscopie de masse de la poudre blanche obtenue indique la présence d'un unique composé de masse  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 881.4817$  qui correspond à la masse théorique de l'ion correspondant pour le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** ( $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 881.4815$ ). Les spectres RMN du proton (spectre 37) et du carbone (spectre 38) du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** présentent deux jeux de signaux majoritaires, correspondant à un macrocycle de symétrie  $C_3$ . Ces deux jeux de signaux indiquent que le macrocycle aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** existe sous la forme de deux diastéréoisomères. Un jeu de signaux supplémentaires de faible intensité est visible dans la zone des protons NHs (en rouge sur le spectre 37). On distingue clairement quatre de ces signaux et grâce aux mesures d'intégration on localise les deux autres sous les signaux correspondant au diastéréoisomère majoritaire (l'un à 10.27ppm et l'autre à 10.63ppm). Au total, ces six petits signaux d'intensités égales indiquent la présence d'un macrocycle dissymétrique qui pourrait correspondre à un diastéréoisomère du macrocycle aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>*t*</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** résultant de l'épimérisation partielle d'un des atomes de carbone chiral. Ceci expliquerait à la fois le résultat de la spectrométrie de masse et la dissymétrie observée en RMN  $^1\text{H}$ . Bien que cet épimère doive à

priori lui aussi exister sous la forme de deux diastéréoisomères nous n'observons sans doute que les signaux du "dia" majoritaire à cause de la faible quantité de l'épimère dans le mélange.

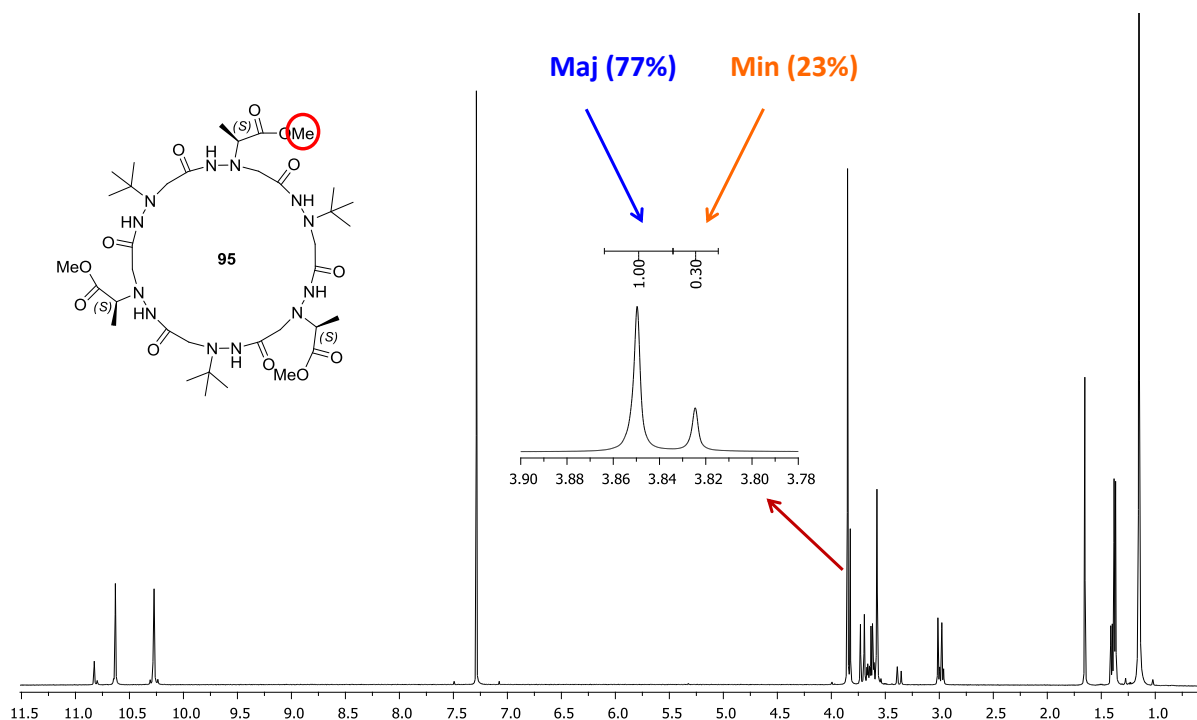


**Spectre 37 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).**



**Spectre 38 : Spectre RMN <sup>13</sup>C de l'hexamère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 (125MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).**

Pour le composé à symétrie  $C_3$ , nous avons pu mesurer un rapport diastéréoisomérique de 77/23 à température ambiante en intégrant les signaux correspondant aux protons des groupements méthyles des fonctions esters (spectre 39) ce qui donne un ratio diastéréoisomérique dans  $CDCl_3$  à 298K de 54%. La valeur calculée est sans doute un peu faussée par le fait que les signaux méthyle correspondants à l'épimère sont apparemment masqués par les signaux intenses du composé majoritaire. Le ratio diastéréoisomérique calculé est un peu inférieur, tout en restant du même ordre de grandeur, à celui du cyclotétramère homochiral aza- $\beta^3$ -(Bn-Me<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub> **77**; rd=60%) décrit en début de chapitre. La comparaison n'est toutefois pas rigoureuse étant donné la nature différente des chaînes latérales et la différence de taille entre les macrocycles. En tout état de cause, le fait d'observer deux formes diastéréoisomères pour le composé aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** montre que la présence des trois centres asymétriques exocycliques situés en alpha de l'azote et agissant en synergie n'est pas suffisante pour déplacer l'équilibre vers un seul de ces diastéréoisomères.



Spectre 39 : Spectre RMN  $^1H$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95**  
(500MHz, 298K,  $CDCl_3$ ,  $10^{-2}M$ ).

### Synthèse et purification du cyclohexamères aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **103**

Pour tenter d'améliorer le ratio diastéréoisomérique, nous avons essayé de modifier le macrocycle aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** en transformant les groupes ester méthylique en

groupes méthylamide correspondants avec l'espoir que l'établissement de liaison hydrogène entre les groupes NH exocycliques et le squelette amplifie l'effet stéréodirecteur des chaînes latérales. Compte tenu des difficultés rencontrées pour transformer le macrocycle aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **80** en aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CONH(*S*)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **79**, nous avons choisi de réaliser une aminolyse du macrocycle aza- $\beta^3$ -(*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** par la méthylamine.

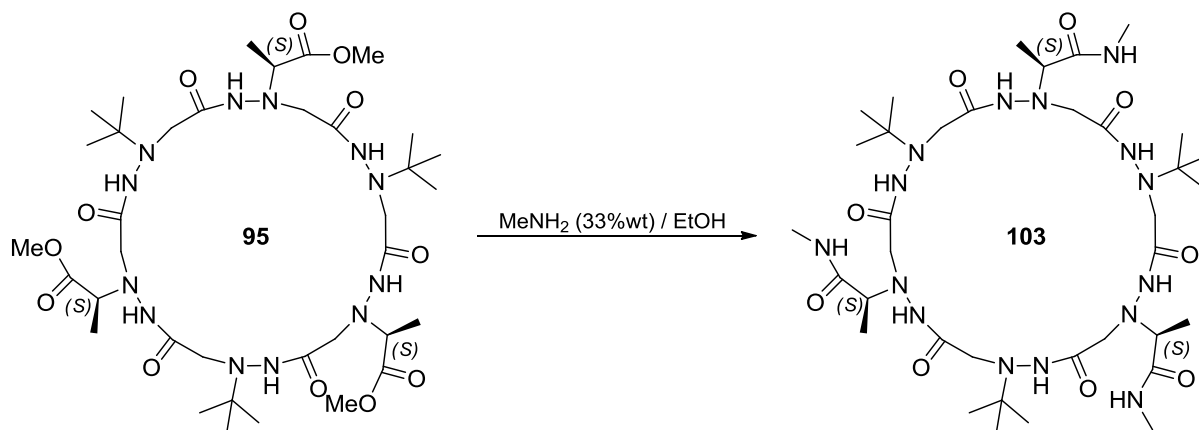
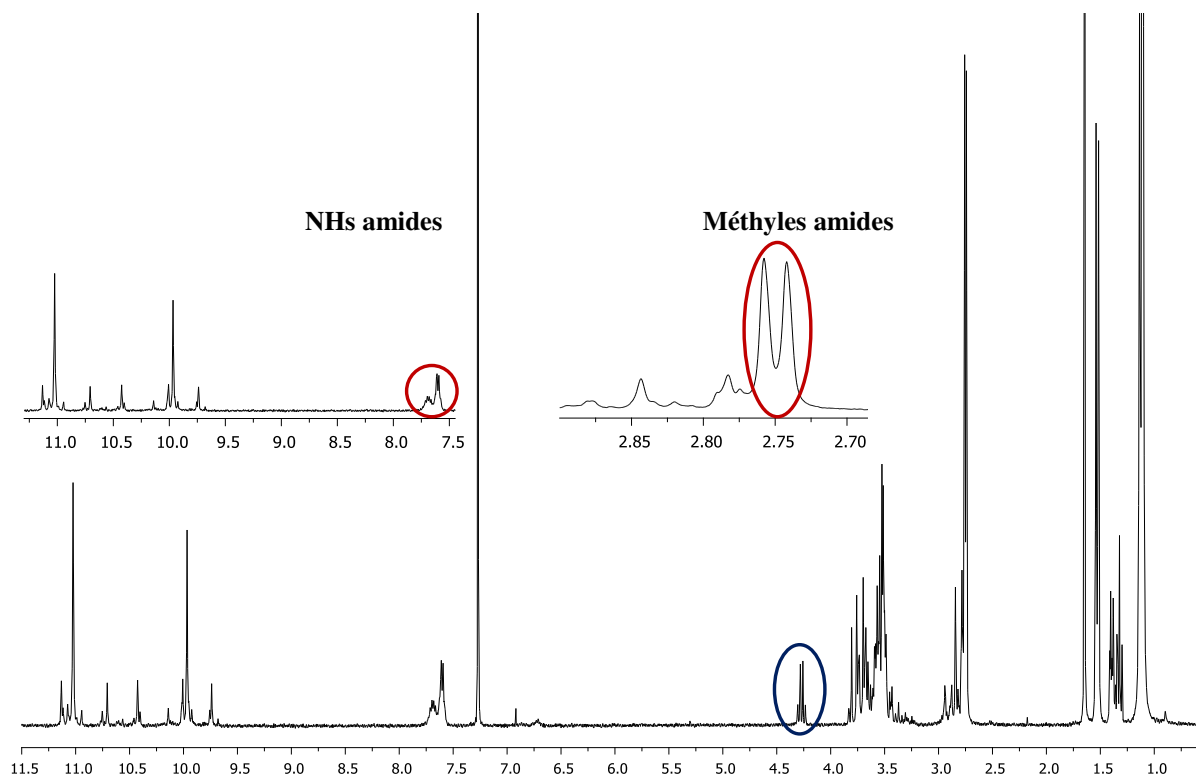


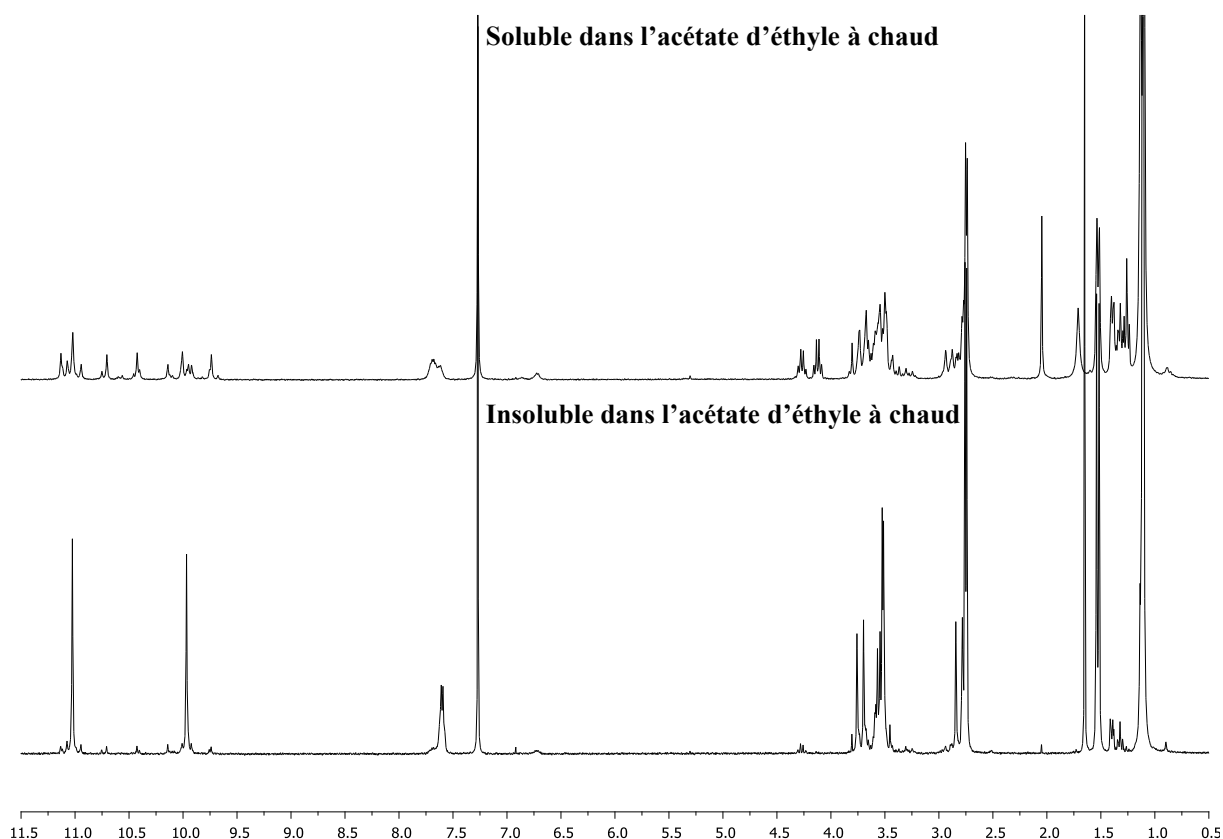
Figure 94 : Schéma de synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -(*S*)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **103**.

Le macrocycle aza- $\beta^3$ -(*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** a été solubilisé par chauffage au bain d'huile à 40°C dans une solution commerciale de méthylamine à 33% en masse dans l'éthanol. Le milieu est alors homogène. Le chauffage est poursuivi et un précipité apparaît progressivement. Après 3 jours de chauffage, la quantité de précipité formé ne semblant plus évoluer, celui-ci a été filtré et lavé à l'éthanol. Le solide brut est faiblement soluble dans CDCl<sub>3</sub>. Son spectre RMN <sup>1</sup>H présente de nombreux signaux dans la zone des protons NHs mais deux signaux d'intensité plus importante se dégagent à 9.97ppm et 11.02ppm. Le spectre présente par ailleurs un quadruplet vers 7.5ppm et un doublet à 2.75ppm qui sont compatibles avec la fonction méthylamide (entouré en rouge sur le spectre 40). Ces observations laissent penser que le macrocycle souhaité est présent dans la poudre brute. Les autres signaux présents dans la zone des NH pourraient correspondre à des macrocycles résultant d'une aminolyse incomplète et/ou du phénomène d'épimérisation lente des atomes de carbone asymétriques évoqué plus haut. Le spectre de la poudre brute contient également des signaux quadruplets vers 4.25ppm sur lesquels nous reviendront plus loin (entouré en bleu sur le spectre 40).



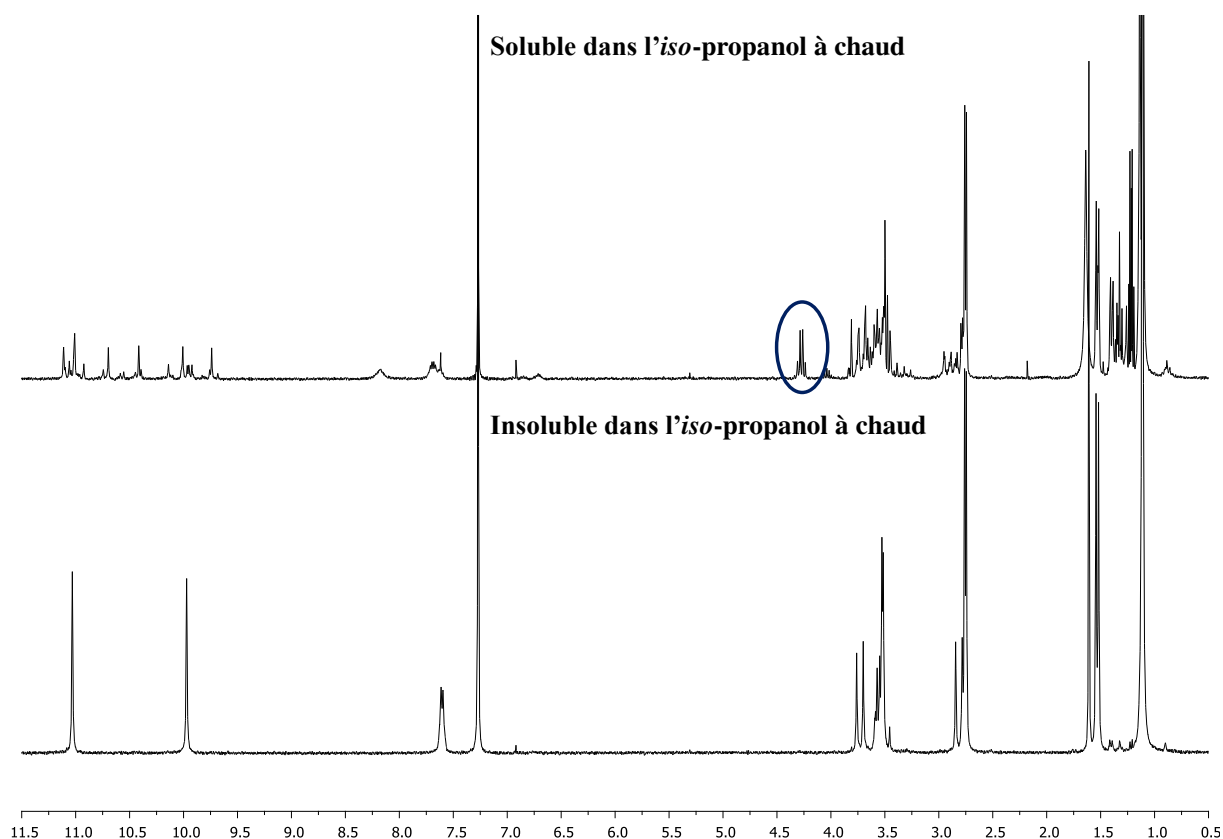
**Spectre 40 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du précipité obtenu par aminolyse du macrocycle aza- $\beta^3$ -(*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 avec la méthylamine.**

Pour tenter d'isoler le composé souhaité, la poudre brute a d'abord été lavée abondamment par de l'acétate d'éthyle bouillant. Ce traitement se traduit par la disparition d'une partie des signaux NH indésirables et une augmentation significative de l'intensité relative des deux singulets à 9.97ppm et 11.02ppm. Le spectre du filtrat montre que la quantité du produit majoritaire qui se dissout dans l'acétate d'éthyle est faible (en haut spectre 41). Toutefois la réitération de ce traitement ne permet pas de se débarrasser totalement des composés indésirables.



**Spectre 41 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  des parties solubles et insolubles dans l'acétate d'éthyle du composé 103.**

Comme le produit principal semble être le moins soluble, le solide filtré a alors été traité de la même manière par l'*iso*-propanol à l'ébullition. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  du filtrat et du précipité indiquent que le lavage permet de se débarrasser efficacement des produits secondaires et d'isoler proprement le composé majoritaire (spectre 41). Le rendement en produit isolé est de 55%. A nouveau on peut souligner la présence de signaux quadruplets à 4.25ppm dans le filtrat. Comme pour le macrocycle précurseur aucun cristal de qualité n'a pu être obtenu à partir du solide purifié.



Spectre 41 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  des parties solubles et insolubles dans l'isopropanol du composé **103**.

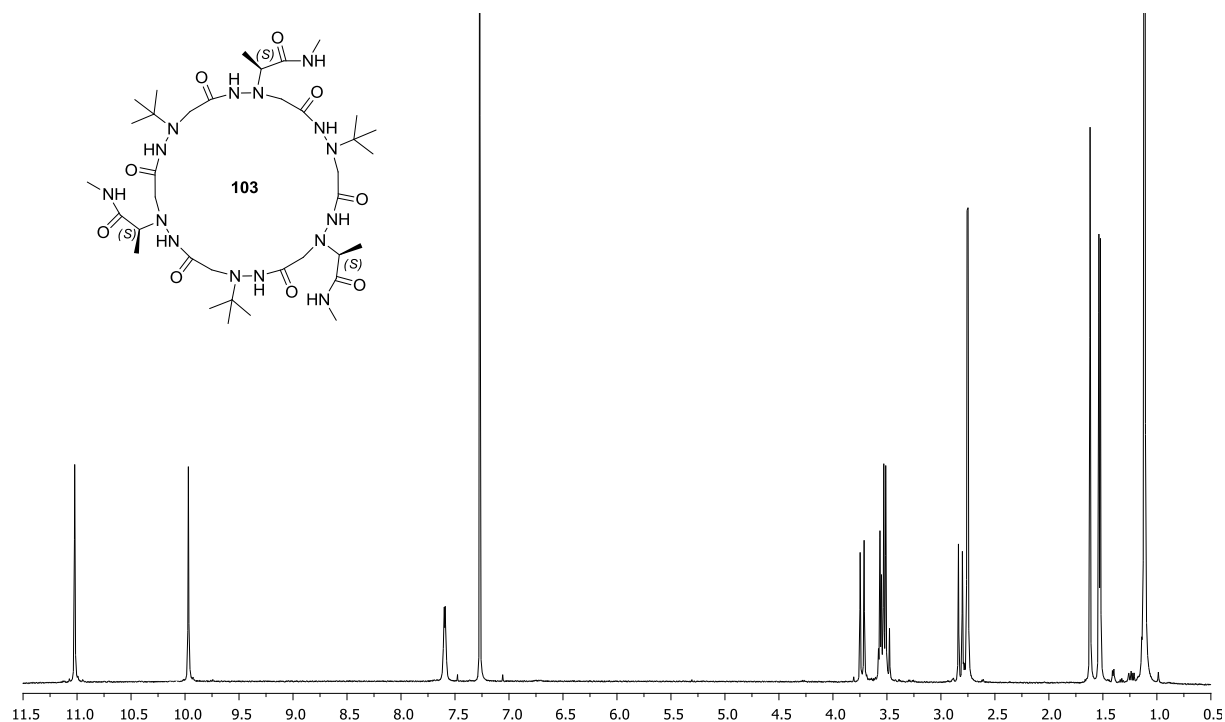
### Etude du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **103**

L'analyse en spectroscopie de masse du composé isolé confirme la formule brute attendue pour le macrocycle aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **103** avec une masse mesurée  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 878.5296$  pour une masse théorique de l'ion correspondant ( $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 878.5295$ ). L'équipe du CRMPO a également détecté la trace d'un second composé de formule brute  $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{N}_{14}\text{O}_{10}$  ( $[\text{M}_2+\text{Na}]^+ = 893.5285$ ) correspondant à la substitution d'un groupement  $\text{NHCH}_3$  par  $\text{OC}_2\text{H}_5$ . La méthylamine commerciale étant vendue en solution dans l'éthanol, l'aminolyse s'accompagne vraisemblablement d'une réaction compétitive de transestérification qui génère l'impureté détectée. Cette réaction secondaire permet également de comprendre la présence des signaux quadruplets vers 4.25ppm attribuables à la fonction ester éthylique dans le spectre du brut et des filtrats de lavage. Ce signal n'est pas détectable dans le spectre RMN du produit purifié.

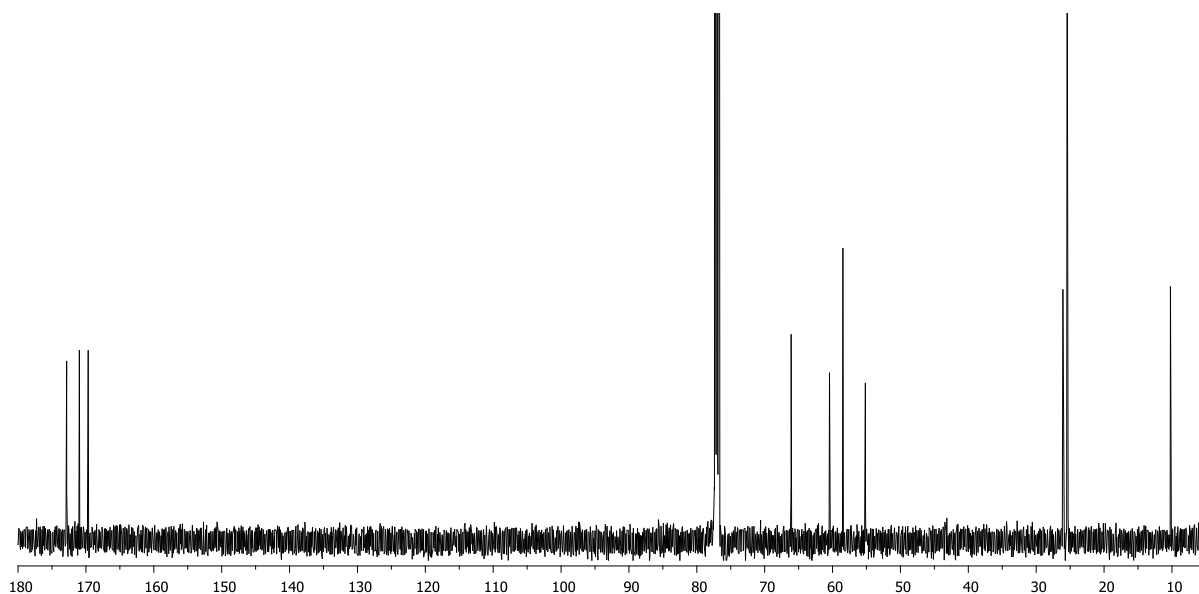
Les spectres RMN du proton et du carbone du macrocycle aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **103** montrent un seul jeu de signaux à 298K (spectre 42 et 43). Aucun signal supplémentaire n'apparaît au cours du temps, même après plusieurs semaines en solution. Un nouvel échantillon a été réalisé dans  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  afin de nous permettre de le porter à haute



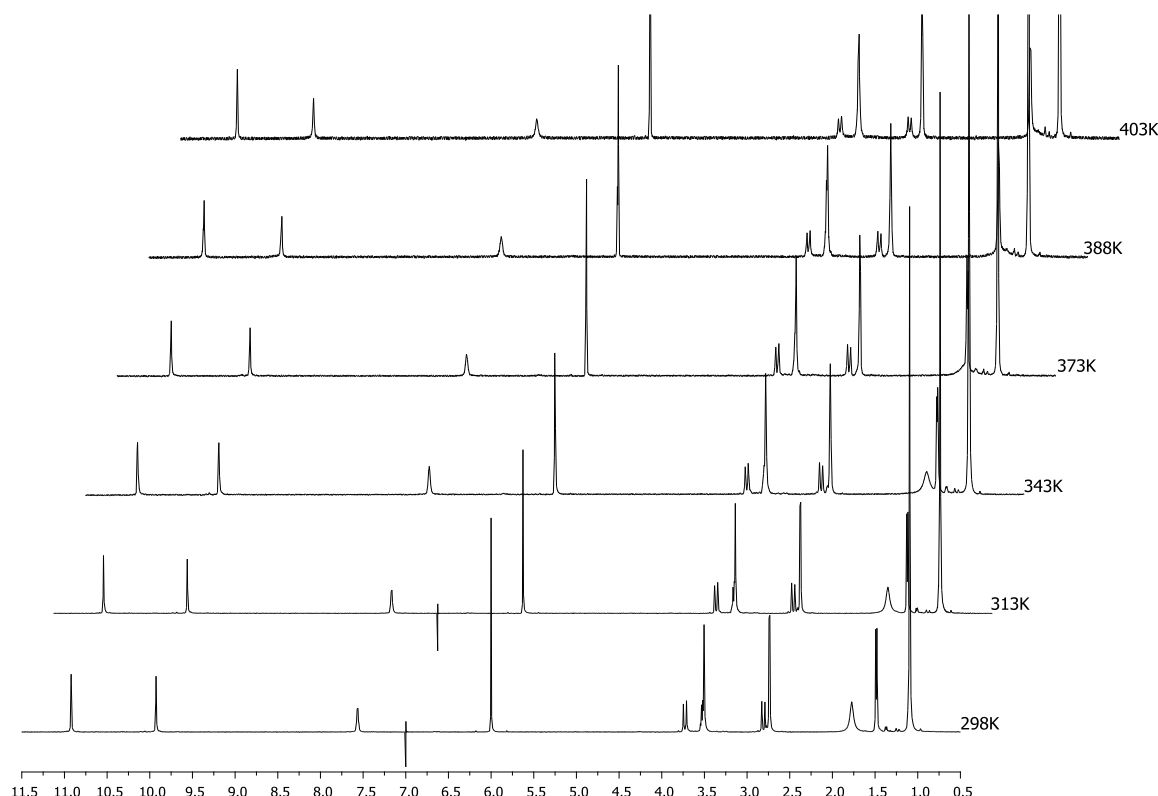
température. L'apport d'énergie par chauffage pourrait permettre d'observer l'apparition des signaux d'un second diastéréoisomère. Le spectre à température ambiante montre là encore un jeu de signaux unique et aucune modification n'apparaît entre 298K et 403K (spectre 44). Sauf à admettre une superposition très improbable de la totalité des signaux en RMN  $^1\text{H}$  et en RMN  $^{13}\text{C}$ , il faut en conclure que le macrocycle aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103** se présente sous la forme d'un seul stéréoisomère dans ces solvants chlorés.



Spectre 42 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103**  
(500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre 43 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103**  
(125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



**Spectre 44 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103** entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

Les groupes  $\text{CO}_2\text{Me}$  et  $\text{CONHMe}$  étant quasiment isostères, la différence de comportement stéréochimique entre les deux macrocycles aza- $\beta^3$ -((*S*) $\text{MeCO}_2\text{Me-}^t\text{Bu}$ ) $_3$  **95** et aza- $\beta^3$ -((*S*) $\text{MeCONHMe-}^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103** réside vraisemblablement dans des contraintes supérieures apportées par le positionnement de la chaîne latérale dans le cas du macrocycle aminolysé. Une information importante est fournie par le quadruplet correspondant au NH amide ( $\text{NH}_a$ ) dont le déplacement chimique (7.62ppm), supérieur d'environ 2ppm à celui du N-méthylacétamide à dilution comparable (5.70ppm à 10mM), montre qu'il établit une liaison hydrogène avec un élément du squelette. Les déplacements chimiques des NH hydrazide à 11.04 et 9.99ppm sont compatibles avec la structuration habituelle en hydrazinoturn même si l'on peut remarquer qu'ils divergent légèrement l'un et l'autre de la valeur moyenne de 10.5ppm généralement observée. Le composé aza- $\beta^3$ -((*S*) $\text{MeCONHMe-}^t\text{Bu}$ ) $_3$  **103** n'ayant pas pu être cristallisé, nous avons réalisé son étude en solution par RMN-2D pour tenter d'élucider l'orientation du groupe amide par rapport à son environnement moléculaire et au squelette du macrocycle.

Dans un premier temps l'attribution des signaux  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  du macrocycle a été réalisée par le biais des expériences HMBC et HMQC. Nous avons ensuite réalisé l'expérience NOESY. Le spectre présente une tache de corrélation intense (N°4) entre le méthyle de la chaîne latérale chirale et le NH hydrazide à 11.04ppm montrant qu'ils sont situés au voisinage l'un de l'autre dans l'espace (figure 95). Une tache intense (N°5) entre le NH à 9.99ppm et le NH amide est également observée tout comme l'absence de corrélation entre ce dernier et le NH à 11.04ppm (figure 96).

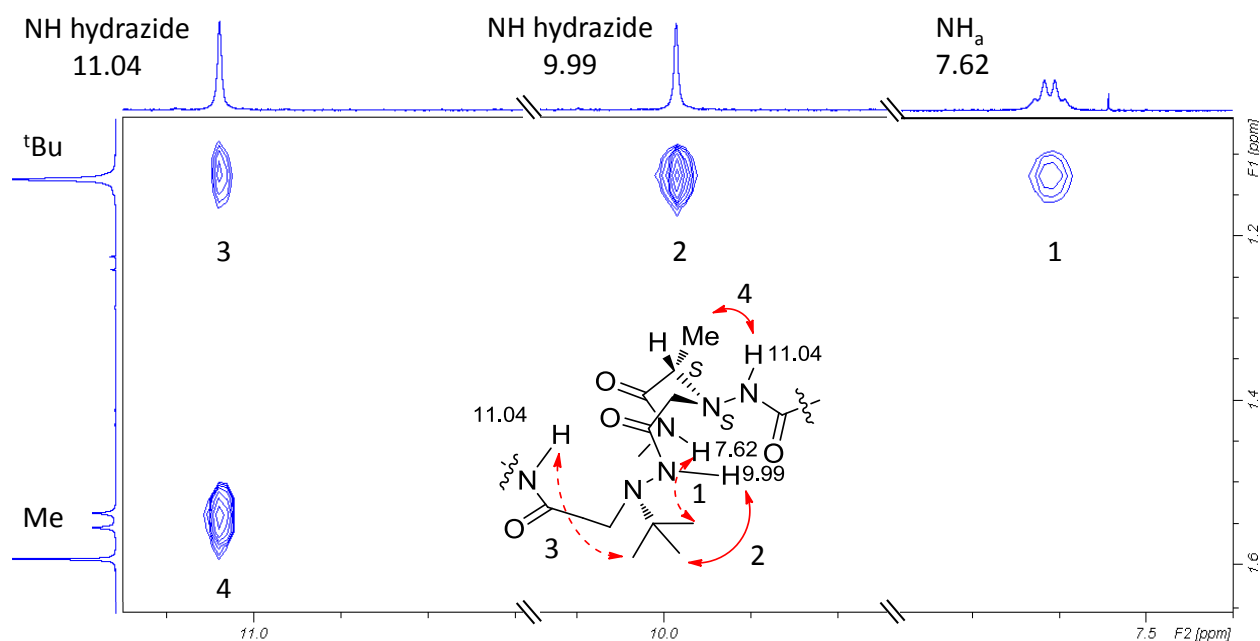


Figure 95 : Zones de la carte NOESY de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 103  
(F<sub>1</sub> : 1.05/1.63ppm, F<sub>2</sub> : 7.40/7.80ppm-9.80/10.10ppm-10.70/11.1ppm).

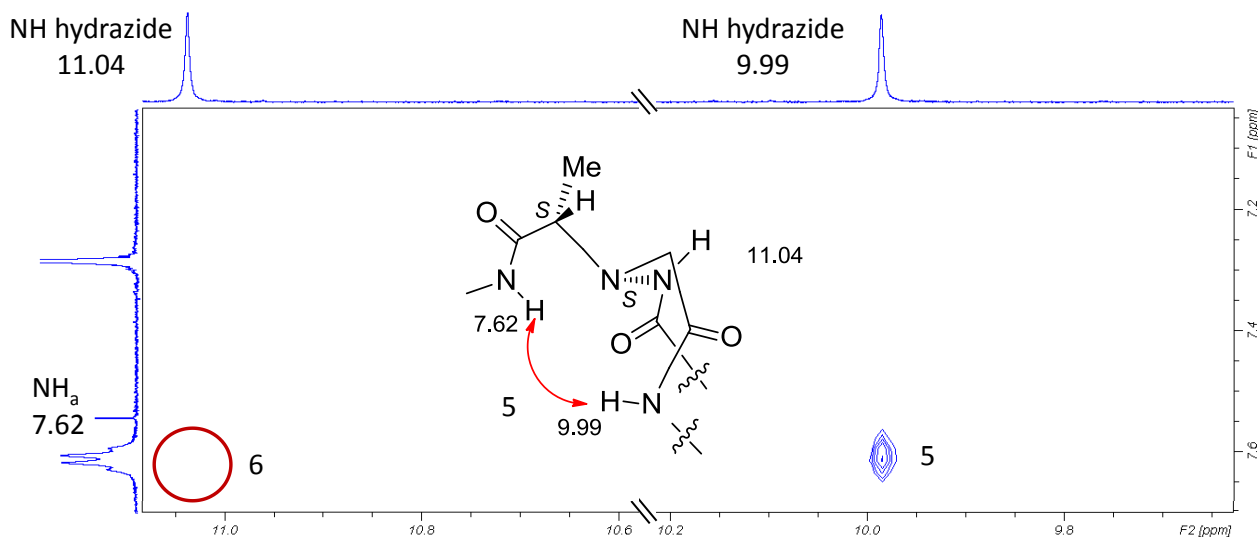


Figure 96 : Zones de la carte NOESY de l'hexamère cyclique aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 103  
(F<sub>1</sub> : 7.20/7.65ppm, F<sub>2</sub> : 9.65/10.20ppm-10.60/11.2ppm).

En partant de l'hypothèse que le réseau de liaison hydrogène coopératif du squelette est effectivement conservé, comme tend à le prouver les déplacements chimiques des NH hydrazide, les taches NOE observées impliquent que le NH amide établit une liaison hydrogène dans le voisinage du NH hydrazide à 9.99ppm, c'est-à-dire qu'il entre en compétition avec le NH à 9.99 pour accéder aux accepteurs avec lequel ce dernier est lui-même en contact. A gauche sur la figure 97, nous avons représenté une organisation du squelette qui est compatible avec ces observations. On peut en effet imaginer un contact en pseudocycle en C<sub>5</sub> pour le NH<sub>a</sub> qui justifierait son déplacement chimique à 7.62ppm. Dans ce cas l'hydrazinoturn habituel impliquant le NH<sub>i</sub> tendrait vers un pseudocycle en C<sub>8</sub> plutôt que le système bifide habituel, ce qui expliquerait le déplacement de 9.99ppm légèrement inférieur au 10.5ppm observé en moyenne. Le positionnement de l'amide sous l'influence de la liaison hydrogène projette le CO correspondant vers le NH<sub>i-1</sub>, ce qui justifierait cette fois la valeur un peu plus élevée de son déplacement chimique à 11.04ppm puisqu'il pourrait interagir avec les deux groupes accepteurs CO (à droite sur la figure 97). Cette analyse devra être validée par un travail de modélisation moléculaire sous contrainte RMN.

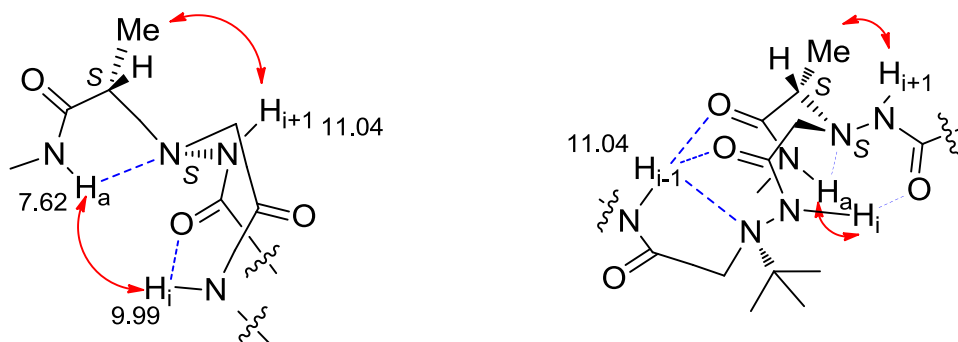


Figure 97

Du point de vue stéréochimique, le réseau de liaison hydrogène proposé permet de justifier la diastéréosélectivité observée. Sur la figure 98 sont représentées les deux situations résultant de l'inversion du macrocycle à savoir une combinaison homochirale ou hétérochirale des atomes C\* et N\* adjacents. La combinaison hétérochirale projette le groupe méthyle de la chaîne latérale vers le méthylène du squelette adjacent et induit une gêne stérique matérialisée en rouge sur le schéma. Cette gêne stérique, de nature à perturber le réseau de liaison hydrogène, doit porter l'écart d'énergie entre les deux diastéréoisomères à un niveau suffisant pour dépeupler l'un d'entre eux qui devient dès lors non observable.

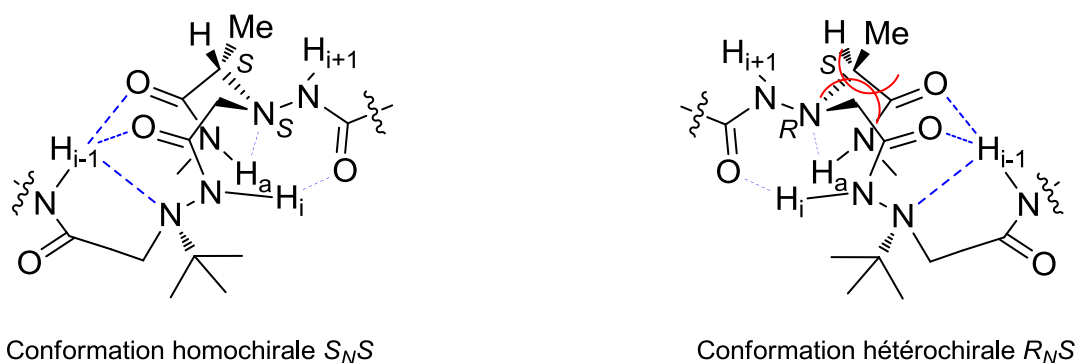


Figure 98

Un spectre RMN  $^1\text{H}$  du macrocycle a également été enregistré dans le mélange  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ . La présence d'un solvant protique pourrait révéler le second diastéréoisomère en déstabilisant la liaison hydrogène impliquant le NH exocyclique ce qui par rebond réduirait l'efficacité de l'effet stérique de chaîne latérale. L'expérience se révèle négative. Par contre, l'échange des signaux NH est très rapide contrairement au cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ )<sub>3</sub> **25**, d'encombrement comparable. Pour tenter d'interpréter ce fait expérimental surprenant, le mécanisme suivant peut être proposé. Le groupe amide constitue un site d'échange H/D plus accessible puisque le NH correspondant est situé sur la chaîne latérale exposée au solvant. Une fois deutéré, le groupe NH amide pourrait échanger son atome de deutérium avec les NH hydrazide du squelette, en particulier avec celui dont il se rapproche préférentiellement dans l'espace via le réseau de liaison hydrogène proposé. Nous observons d'ailleurs que le signal correspondant au NH à 9.99 s'échange plus rapidement que celui à 10.04ppm. Dans ce scénario, le groupe amide exocyclique jouerait alors le rôle de navette à deutérium entre le solvant et le squelette.

A l'issu de ce travail, nous en sommes réduit aux hypothèses et il est clair que la compréhension du contrôle stéréochimique du squelette par les chaînes latérales va demander encore beaucoup d'efforts et sans doute aussi un peu de chance. Il n'en demeure pas moins que l'objectif initial semble avoir été atteint à travers la synthèse difficile de cet ultime macrocyclique.

## Conclusion

A travers le travail de synthèse présenté dans ce chapitre, il apparaît que l'introduction d'éléments asymétriques au niveau des chaînes latérales des aza- $\beta^3$ -cyclohexapeptides n'est pas aisée. Néanmoins, les composés obtenus ont permis de dégager les enseignements suivants. Un effet de synergie existe lorsque plusieurs chaînes latérales stéréo-inductrices agissent dans le même sens. Cet effet est cependant insuffisant pour obtenir une diastéréosélection complète si le degré de liberté des chaînes stéréo-inductrice est trop important, même lorsque le carbone asymétrique de la chaîne latérale est directement porté par l'azote stéréogène. Le cas du composé aza- $\beta^3$ -(iso(*S*)MePh-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **78** révèle que des centres stéréoinducteurs éloignés des atomes d'azote chirotopiques entraînent une certaine diastéréosélection grâce au relai d'une liaison hydrogène entre la chaîne latérale et le squelette du macrocycle. La combinaison favorable de ces paramètres nous a permis, dans le cas du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **103**, d'isoler un seul des diastéréoisomères, concrétisant ainsi notre objectif initial.

**CHAPITRE 4 : Synthèse et étude de la  
dynamique conformationnelle de  
pseudopeptides à 8 chaînons incluant le motif  
hydrazide.**

## Introduction

Dans les deux parties précédentes, nous avons étudié l'inversion pyramidale de l'atome d'azote dans des macrocycles aza- $\beta^3$ -peptidiques possédant une structure secondaire maintenue par liaison hydrogène intramoléculaire. L'existence de ces liaisons contribue à élever le niveau de la barrière d'inversion pyramidale. Leur importance apparaît également à travers le fait qu'elles sont indispensables pour obtenir une diastéréosélectivité élevée dans les macrocycles porteurs de chaînes latérales chirales où l'existence de liaisons hydrogène entre les chaînes latérales et le squelette du macrocycle permet de transférer efficacement l'induction chirale des centres asymétriques exocycliques vers les atomes d'azote chirotopiques endocycliques.

Il a été mis en évidence dans la partie bibliographique que des hydrazines cycliques de petite taille pouvaient présenter des barrières d'inversion extraordinairement élevées. Compte tenu de l'intérêt du fragment hydrazide dans le domaine de la chiralité de l'azote révélé dans les chapitres précédents, il était intéressant de cibler des cycles de taille plus petite intégrant ce fragment. Dans ces composés l'existence de liaison hydrogène intramoléculaire serait bannie par la taille réduite du cycle. En revanche, la présence des deux fragments hydrazide plans à l'intérieur d'un cycle à 8 chaînons pourrait engendrer une contrainte conformationnelle importante susceptible de réduire significativement la dynamique d'inversion pyramidale de l'atome d'azote. Pour répondre à ces diverses interrogations, il fallait d'abord parvenir à synthétiser de tels composés.

Dans ce chapitre nous décrivons, les progrès que nous avons pu réaliser et les perspectives qui en découlent.



## Synthèse d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères.

Les composés obtenus dans le cadre de cette étude, ont été préparé dans nos conditions standards de couplage (EDCI/HOBt), et en haute dilution pour l'étape de cyclisation finale.

Dans un premier temps nous avons synthétisé une série de cyclodimères à partir des monomères aza- $\beta^3$ -aminoacides décrits au chapitre II, en augmentant progressivement l'encombrement stérique sur le dimère précurseur. Comme le montre le tableau 19, les rendements chutent considérablement lorsque la chaîne latérale devient plus volumineuse, comme dans le cas des cyclotétramères et cyclohexamères du deuxième chapitre II.

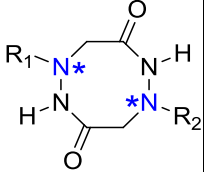
	Cyclodimères	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdt
	aza- $\beta^3$ -(cHex) <sub>2</sub> <b>104</b>	cHex	cHex	50%
	aza- $\beta^3$ -(Bn) <sub>2</sub> <b>105</b>	Bn	Bn	48%
	aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu-Bn) <b>106</b>	<sup>t</sup> Bu	Bn	10%
	aza- $\beta^3$ -( <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>107</b>	<sup>t</sup> Bu	<sup>t</sup> Bu	5%

Tableau 19 : Rendements de cyclisation des cyclodimères aza- $\beta^3$ -peptides synthétisés.

## Etude conformationnelle des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides

A l'inverse de leurs homologues de taille supérieure, les cyclodimères se révèlent peu solubles dans le chloroforme ou l'acétone. Pour illustrer ce point, il suffit de préciser que les composés ont été très aisément purifiés à partir des bruts réactionnels par trituration dans l'acétone à chaud et simple filtration. Cette différence de solubilité n'est pas surprenante car si la structure des macrocycles de type tétramère et hexamère permet la formation d'un réseau interne de liaisons hydrogènes entre les groupements polaires CO et NH, la formation de telles liaisons hydrogène intramoléculaires susceptibles d'augmenter le caractère lipophile des cycles est structurellement impossible dans le cas des dimères. Dès lors, la formation de liaison hydrogène intermoléculaire peut conduire à des phénomènes d'agrégation et aux problèmes de solubilité qui s'ensuivent.

A l'aide de modèles moléculaires de Dreiding, nous avons tenté d'assembler le squelette aza- $\beta^3$ -cyclodimérique en testant toutes les combinaisons entre conformations "chaise" et "bateau" du squelette et les liens hydrazide dans les combinaisons ZZ, ZE, ou EE. La fermeture du squelette est possible avec la conformation "bateau" lorsque les deux liens

hydrazides sont de géométrie *E* (figure 99). La seule autre possibilité de fermeture du squelette est d'associer les liens hydrazides en géométrie *Z* avec la conformation "chaise" du squelette, mais cette deuxième option nécessite d'exercer sur le modèle des contraintes mécaniques importantes. Pour fermer plus aisément le cycle dans cette seconde combinaison, il faudrait réduire la planéité du lien CONH, ce qui reviendrait dans la réalité à perdre une partie de l'énergie de résonance. Un travail plus approfondi de modélisation a permis d'affiner et de confirmer cette approche grossière, mais néanmoins très convaincante lors de la manipulation des modèles de Dreiding.<sup>59</sup>

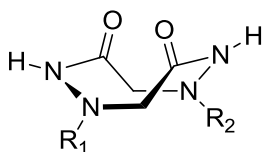
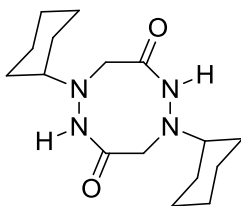


Figure 99 : Conformation bateau d'un cyclodimère.

Les caractéristiques RMN de ces nouveaux composés corroborent bien les investigations de la modélisation. Les signaux NHs des cyclodimères apparaissent aux environs de 6.5ppm dans CDCl<sub>3</sub> à une concentration de 1mM, c'est-à-dire dans la zone d'un proton hydrazidique non lié comme pour les modèles Boc-NHN(Bn)<sub>2</sub> et Boc-NHN(Me)<sub>2</sub>, et bien loin des valeurs observées dans les cyclotétramères et cyclohexamères (9-10.5ppm). Les signaux NH sont déblindés par une augmentation de la concentration et par l'addition de quantité progressive de DMSO. Ceci confirme qu'ils ne sont donc pas liés par liaison hydrogène de manière intramoléculaire, et peuvent créer des contacts intermoléculaires avec le solvant ou avec d'autres cyclodimères. A titre d'illustration la figure 100 présente des spectres du composé aza-β<sup>3</sup>(cHex)<sub>2</sub> **104** dans diverses conditions. Le spectre a d'abord été enregistré en milieu très dilué (1mM dans CDCl<sub>3</sub>). Le déplacement chimique du NH est alors de 6.65ppm. Son déplacement chimique passe à 7,02ppm à 10mM, l'ajout de 2 gouttes de diméthylsulfoxyde (DMSO) à cette concentration provoquant un déblindage supplémentaire de +0.4ppm (spectre du bas figure 100).

<sup>59</sup> Le Grel, P.; Asprogenidi, A.; Huez, P.; Le Grel, B.; Salaün, A.; Roisnel, T.; Potel, M.; Rasti, E.; Hocquet, A. *Chirality* **2013**, 25, 341-349.



**Figure 100 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(cHex) $_2$  104 à  $10^{-3}\text{M}$  (en haut), à  $10^{-2}\text{M}$  (au milieu) et à  $10^{-2}\text{M}$  après ajout de deux gouttes de DMSO (en bas).**

Bien que les composés soient peu solubles, nous avons pu accéder aux valeurs des déplacements chimiques des atomes de carbone 13 dans les groupes carbonyle en accumulant un nombre de scans élevé. Les déplacements, compris entre 171.6 et 173.6ppm (tableau 20), sont en bon accord avec la géométrie *E* du lien hydrazide comme nous l'avons montré récemment<sup>60</sup> et confirment les prédictions basées sur le modèle de Dreiding.

Cyclodimères	δco (ppm)
aza-β <sup>3</sup> (Bn) <sub>2</sub> <b>105</b>	171.6
aza-β <sup>3</sup> ( <sup>t</sup> Bu-Bn) <b>106</b>	172.2
aza-β <sup>3</sup> (cHex) <sub>2</sub> <b>104</b>	173
aza-β <sup>3</sup> ( <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> <b>107</b>	173.6

**Tableau 20 : Déplacements chimiques des carbones des fonctions carbonyle des cyclodimères synthétisés.**

<sup>60</sup> Le Grel, P.; Salaün, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8756-8767.

Le composé aza- $\beta^3(\text{Bn})_2$  **105** a donné des cristaux de qualité par évaporation lente après dissolution dans un mélange éthanol/toluène. La résolution de la structure cristalline montre que le composé cristallise sous forme d'un racémate où les deux énantiomères s'alternent au long d'une structure en ruban plissé (figure 101 en haut). La cohésion cristalline entre ruban voisin est assurée par un cluster de molécules d'eau intercalées (non représentées ici). Chaque cyclodimère forme des liaisons hydrogène avec ses deux plus proches voisins au sein du ruban. Ces liaisons associent les groupes hydrazide en position tête-bêche, formant des pseudocycles en  $\text{C}_8$ . Au sein de ce ruban supramoléculaire le squelette du macrocycle adopte la conformation bateau déterminée comme la plus favorable à partir des modèles moléculaires et la modélisation. La conformation bateau observée est légèrement twistée, ce qui réduit la répulsion électronique entre les doublets non liants des atomes d'azote contigus. Les deux liens hydrazides sont de géométrie *E* et les centres azotés chiraux de même configuration absolue. Leur configuration est telle que les chaînes latérales sont projetées vers l'extérieur du cycle, les doublets libres pointant vers l'intérieur. La structure adoptée par la molécule possède un axe de symétrie  $\text{C}_2$  représentée par le trait vertical jaune (vue latérale) ou le point jaune (vue du dessus) sur la figure 101.

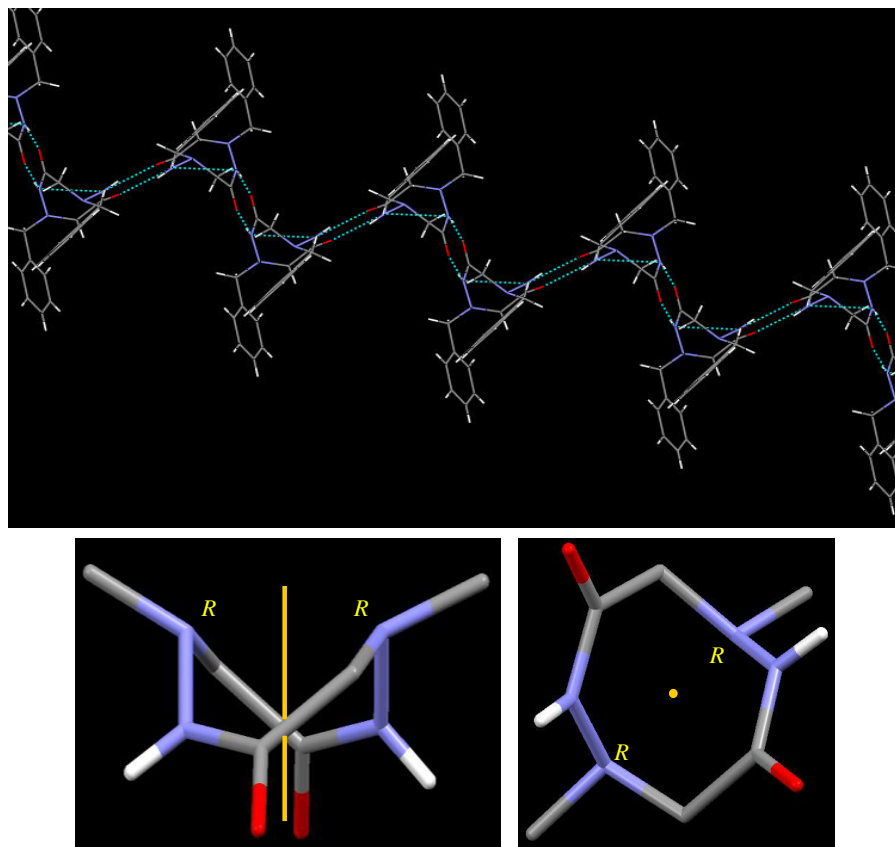


Figure 101 : Structure cristalline du cyclodimère aza- $\beta^3(\text{Bn})_2$  **105**.

Du point de vue stéréochimique, la conformation en bateau associée à la "directionnalité" des vecteur  $\text{NH} \rightarrow \text{CO}$  confère au squelette pseudopeptidique une chiralité propre, indépendamment de la présence des atomes d'azote stéréogénique (figure 102 en bas). Nous avons adopté la notation  $(P)/(M)$ , utilisée pour préciser le signe de l'hélicité, pour spécifier la configuration absolue du squelette aza- $\beta^3$ -cyclopeptidique. Le squelette est désigné  $(P)$  lorsque le sens de lecture des vecteur  $\text{NH} \rightarrow \text{CO}$  est celui de la rotation horaire quand on observe le cycle de telle manière que les liaisons  $\text{CO}$  soient orientées vers l'arrière. Les énantiomères présents dans le cristal correspondent donc aux deux combinaisons  $(P)$ - $S_N S_N / (M)$ - $R_N R_N$ , pour lesquelles la configuration absolue des atomes d'azote oriente les chaînes latérales en position équatoriale pour une hélicité fixée du cycle (figure 102 en haut).

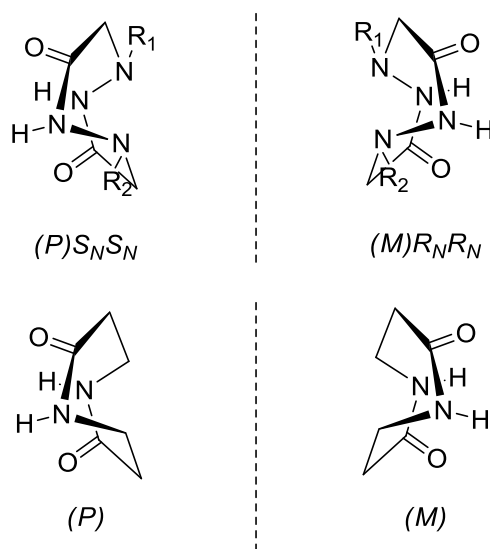
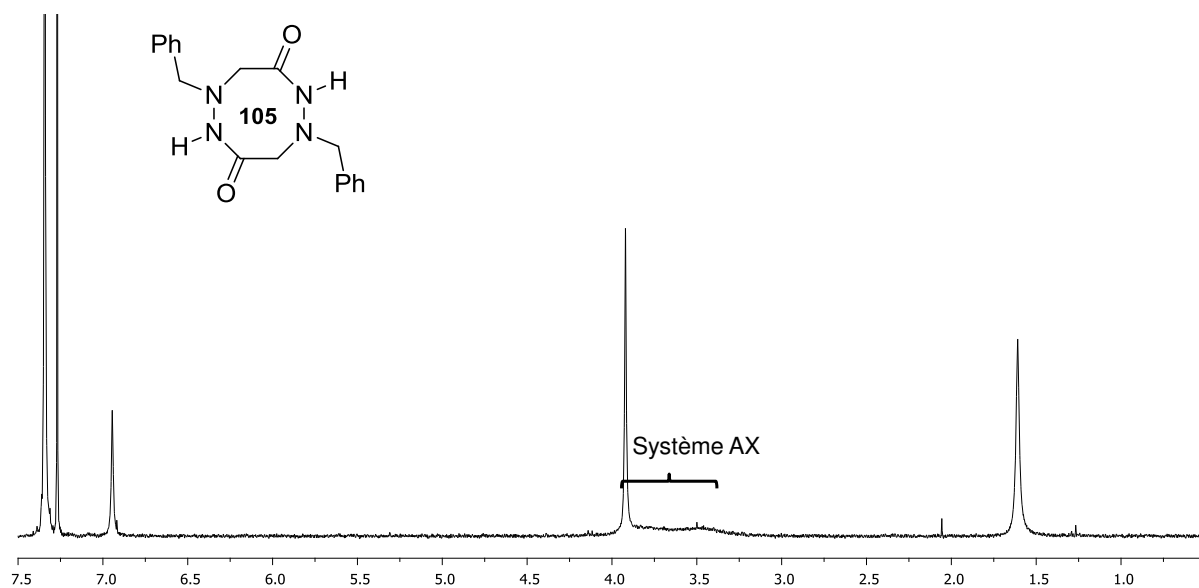
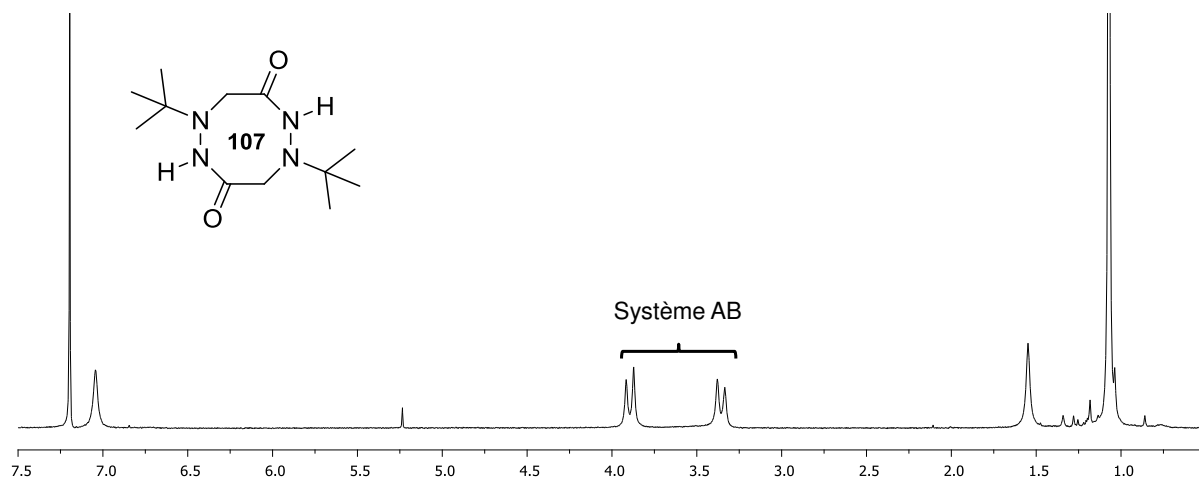


Figure 102 : Conformation des cyclodimères aza- $\beta^3$ -peptides (en haut) et représentation de la chiralité intrinsèque du cycle due à la "directionnalité" de la liaison  $\text{NH-CO}$  (en bas).

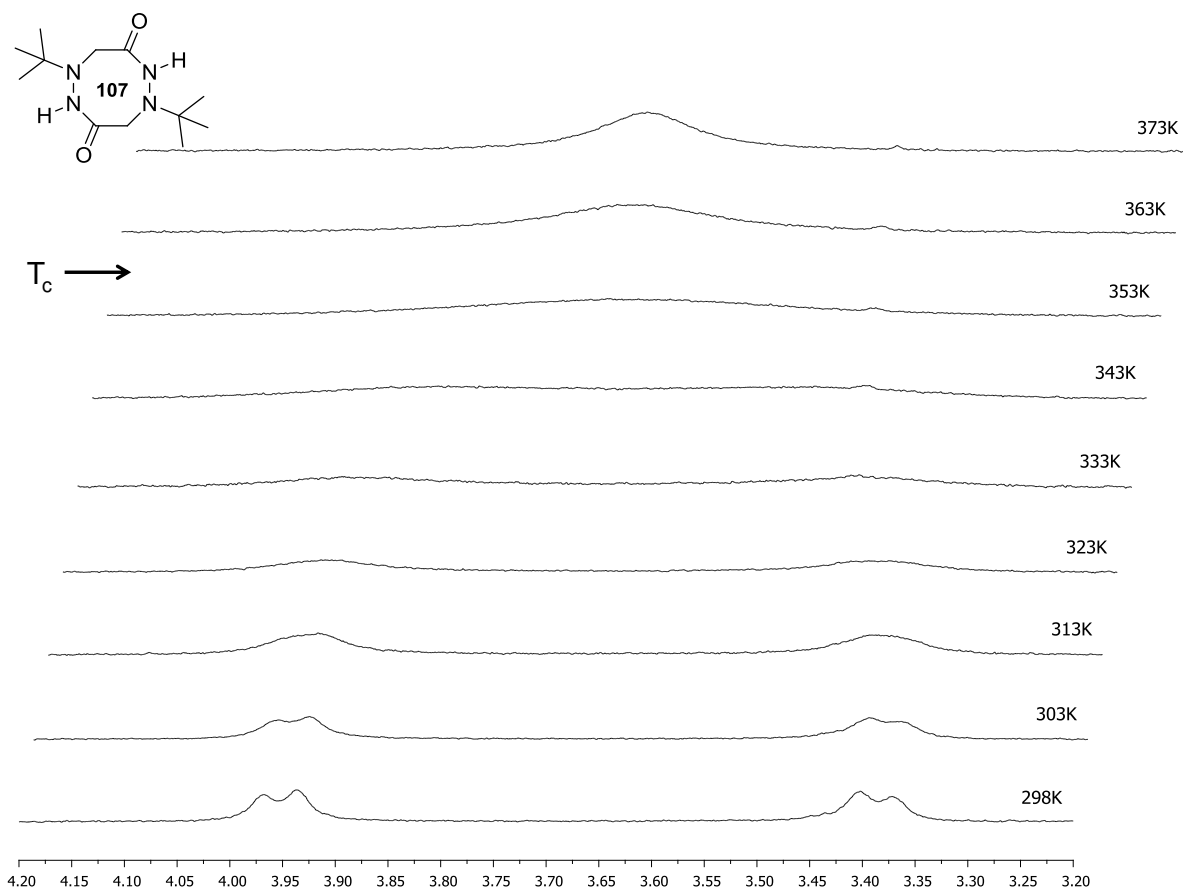
Comme on peut le voir sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  45 et 46 les aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides diffèrent par l'aspect des signaux correspondants aux groupes méthylènes inclus dans le squelette selon l'encombrement des chaînes latérales. Pour les composés aza- $\beta^3$ ( $^t\text{Bu}$ )<sub>2</sub> **107** (spectre 46) et aza- $\beta^3$ ( $^t\text{Bu-Bn}$ ) **106**, les protons méthyléniques donnent des systèmes AB bien résolus, tandis que les signaux sont moins bien résolus pour aza- $\beta^3$ (cHex)<sub>2</sub> **104** et très aplatis (système AX) pour aza- $\beta^3$ (Bn)<sub>2</sub> **105** (spectre 45). Un chauffage de l'échantillon contenant le cycle aza- $\beta^3$ ( $^t\text{Bu}$ )<sub>2</sub> **107** provoque la coalescence du système AB du méthylène aux alentours de 358K (spectre 47). A l'inverse en refroidissant l'échantillon contenant aza- $\beta^3$ (Bn)<sub>2</sub> **105**, la décoalescence des protons méthyléniques est observée (spectre 48).



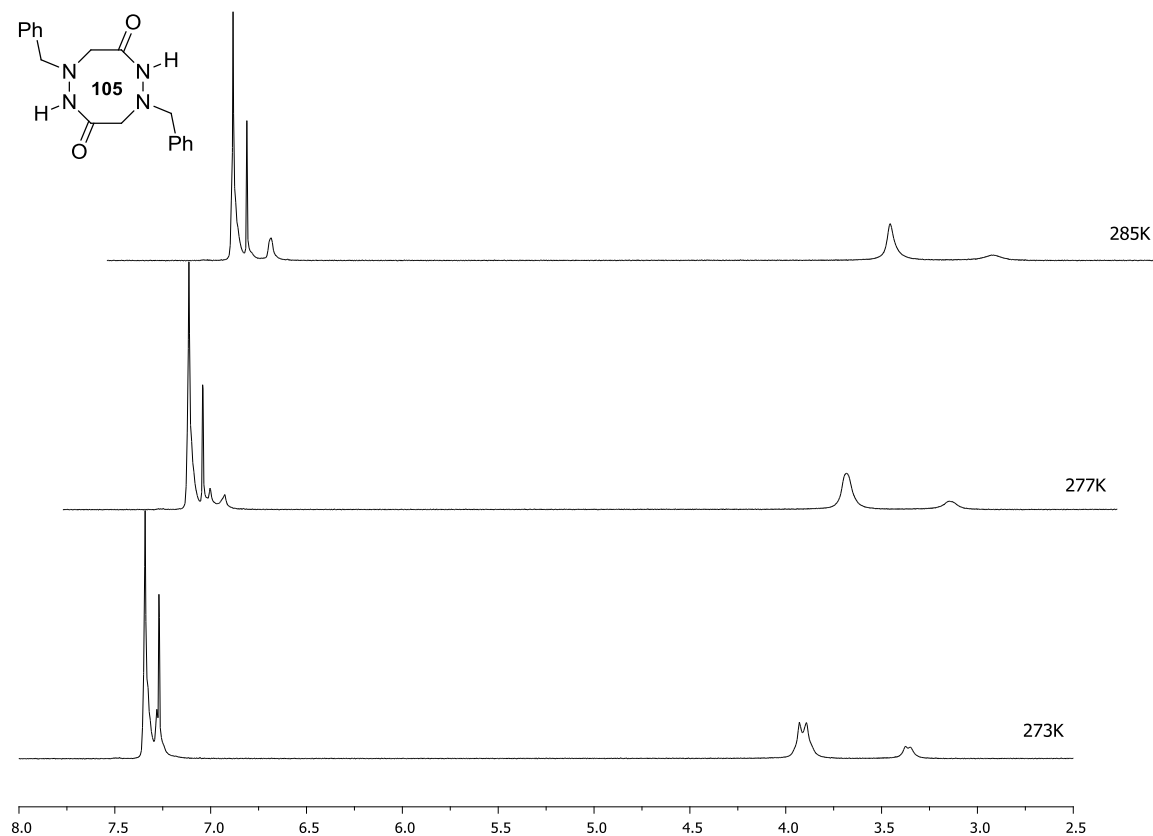
Spectre 45 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$  105 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre 46 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ ) $_2$  107 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre 47 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(*t*Bu)<sub>2</sub> **107** entre 298K et 373K (500MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>).



Spectre 48 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>2</sub> **105** entre 285K et 273K (500MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Ces observations indiquent que les aza- $\beta^3$ -cyclodimères sont sujet au ralentissement de l'inversion pyramidale de l'azote comme les macrocycles décrits dans les chapitres précédents. Cependant, la combinaison des contraintes angulaires générées par la taille nettement plus réduite du cycle incluant les plans hydrazides et la taille des chaînes latérales ne ralentit pas l'interconversion des énantiomères au même niveau que les homologues supérieurs puisque même en présence de deux chaînes latérales tertibutyle, la température de coalescence reste inférieure à 403K.

Cependant, à l'inverse des aza- $\beta^3$ -cyclotetrapeptides et cyclohexapeptides, la conformation des cyclodimères ne repose pas sur l'existence de liaison hydrogène intramoléculaire. Elle ne devrait donc pas être affectée par l'introduction d'un second substituant sur l'atome N $\beta$  du lien hydrazide, alors que la barrière d'inversion pourrait en être augmentée en réponse à l'accroissement de l'encombrement stérique au niveau du lien hydrazide.

Suite à ce travail préliminaire, trois nouveaux cyclodimères ont donc été préparés à partir des unités Boc-aza- $\beta^3$ (Bn)-OH **8**, Boc(Me)-aza- $\beta^3$ (Bn)-OH **108**, et l'unité Boc(Me)-aza- $\beta^3$ ( $\alpha$ MePh)-OH **109**. La synthèse de l'unité Boc(Me)-aza- $\beta^3$ (Bn)-OH **108** a déjà été décrite par Arnaud Salaün et l'unité Boc(Me)-aza- $\beta^3$ ( $\alpha$ MePh)-OH **109** a été obtenue de manière analogue selon le schéma réactionnel représenté dans la figure 103.

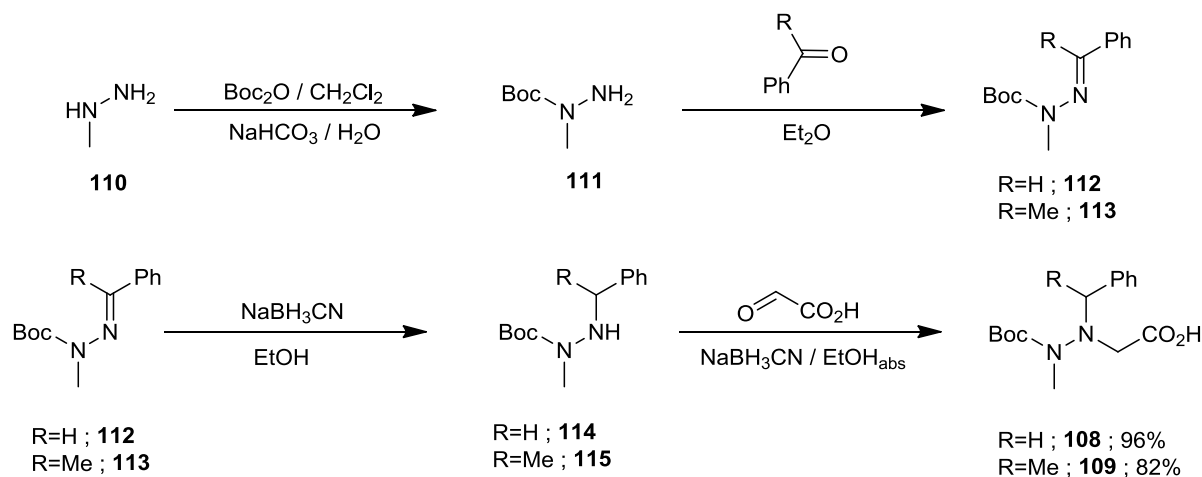


Figure 103 : Schéma de synthèse des monomères Boc(Me)-aza- $\beta^3$ (Bn)-OH **108** et Boc(Me)-aza- $\beta^3$ ( $\alpha$ MePh)-OH **109**.

Les composés aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116**, aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  **117** et aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118** ont été obtenus, selon le schéma réactionnel figure 104, avec des rendements respectifs 39, 23, et 28 % dans nos conditions standards.



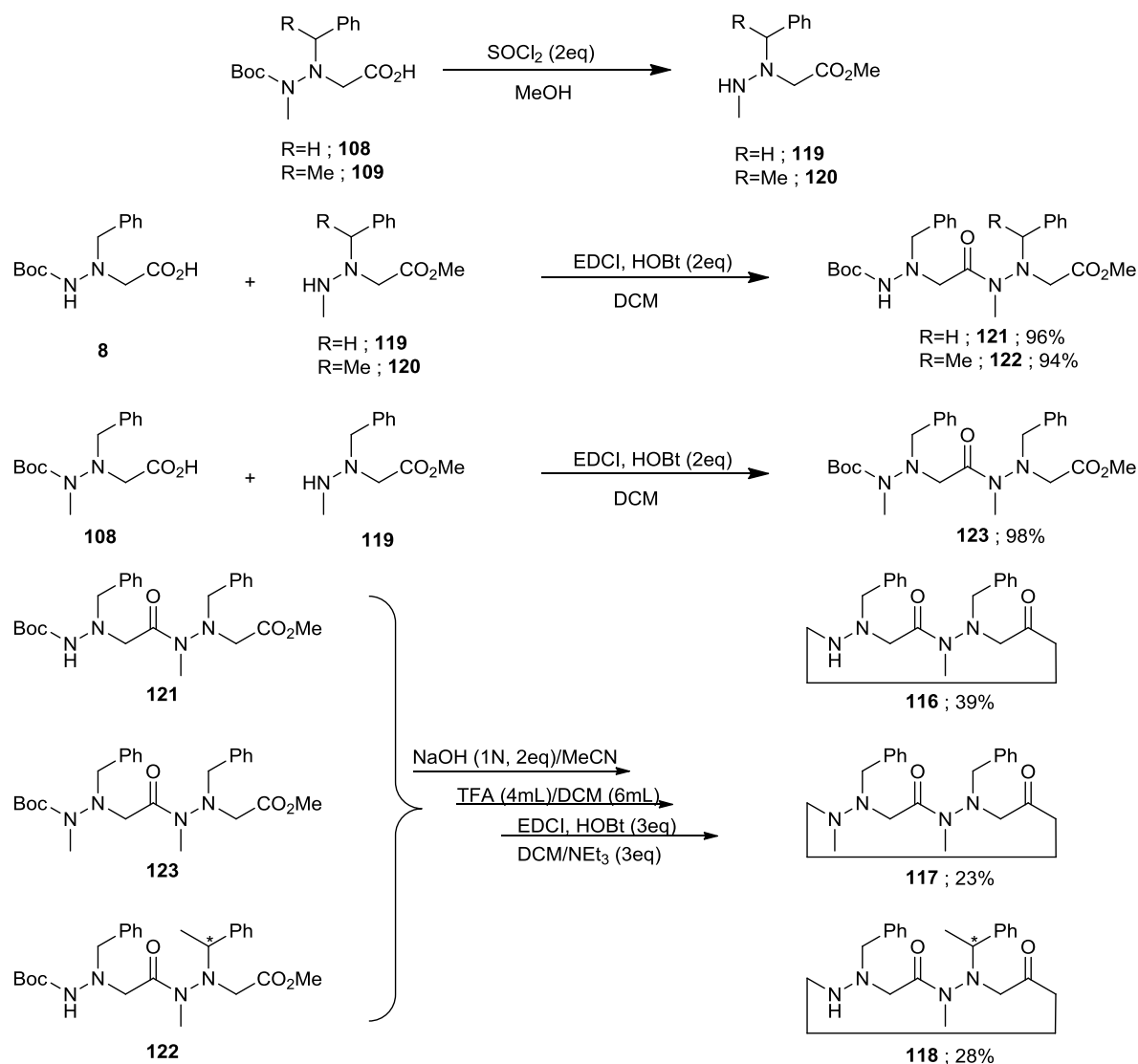
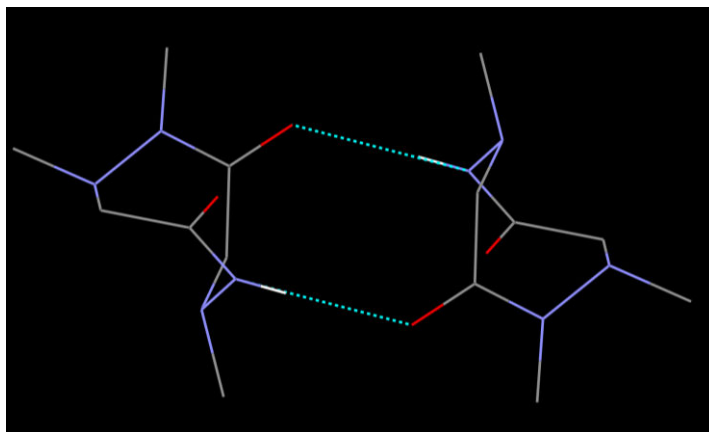


Figure 104 : Schéma de synthèse des dimères cycliques aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **119**, aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn)<sub>2</sub> **120** et aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **121**.

Tous les composés sont des solides blancs. Les cyclodimères aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116** et aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn)<sub>2</sub> **117** ont pu être recristallisés dans le toluène. A l'état solide, on observe pour ces deux composés une conformation du squelette en bateau twisté, en tout point comparable à celle du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn)<sub>2</sub> **105**. Du fait de la présence d'un seul groupe NHCO, les énantiomères des cyclodimères aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116** et aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118**, sont cette fois associés deux à deux. Ils sont reliés via des liaisons hydrogène formant un pseudocycle à 12 chaînons (figure 105). Dans les deux cas, la combinaison (*P*)-*S<sub>N</sub>S<sub>N</sub>*/(*M*)-*R<sub>N</sub>R<sub>N</sub>* des éléments chirotopiques du squelette est à nouveau observée. Pour le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118**, qui possède un centre d'asymétrie exocyclique, c'est le diastéréoisomère (*P*)-*RS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>*/(*M*)-*SR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>* qui a cristallisé.



**Figure 105 : Structure cristalline des cyclodimères aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) 116 et aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) 118.**

A ce stade, il ressort que la conformation du squelette en bateau twisté invariablement observée à l'état solide ainsi que le positionnement des chaînes latérales en position équatoriale constitue l'arrangement le plus favorable en terme d'énergie. Dans les cas des composés étudiés, seule la combinaison  $(P)S_N S_N / (M)R_N R_N$  permet de réaliser cet arrangement. On peut s'en rendre compte en représentant la molécule après avoir modifié la combinaison des éléments de chiralité. Comme on peut le voir sur la figure 106 l'inversion pyramidale d'un atome d'azote crée une contrainte stérique entre la chaîne latérale qui devient axiale et le squelette. En plus de cet effet, l'inversion pyramidale des deux atomes d'azote génère de surcroît le clash stérique entre les deux chaînes latérales. Cette situation, la plus défavorable, est également produite si seule "l'hélicité" du squelette est inversée. L'équilibre entre les deux formes énantiomères des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides requiert donc l'inversion corrélée de l'ensemble des éléments de chiralité via un état de transition fugace et indétectable.

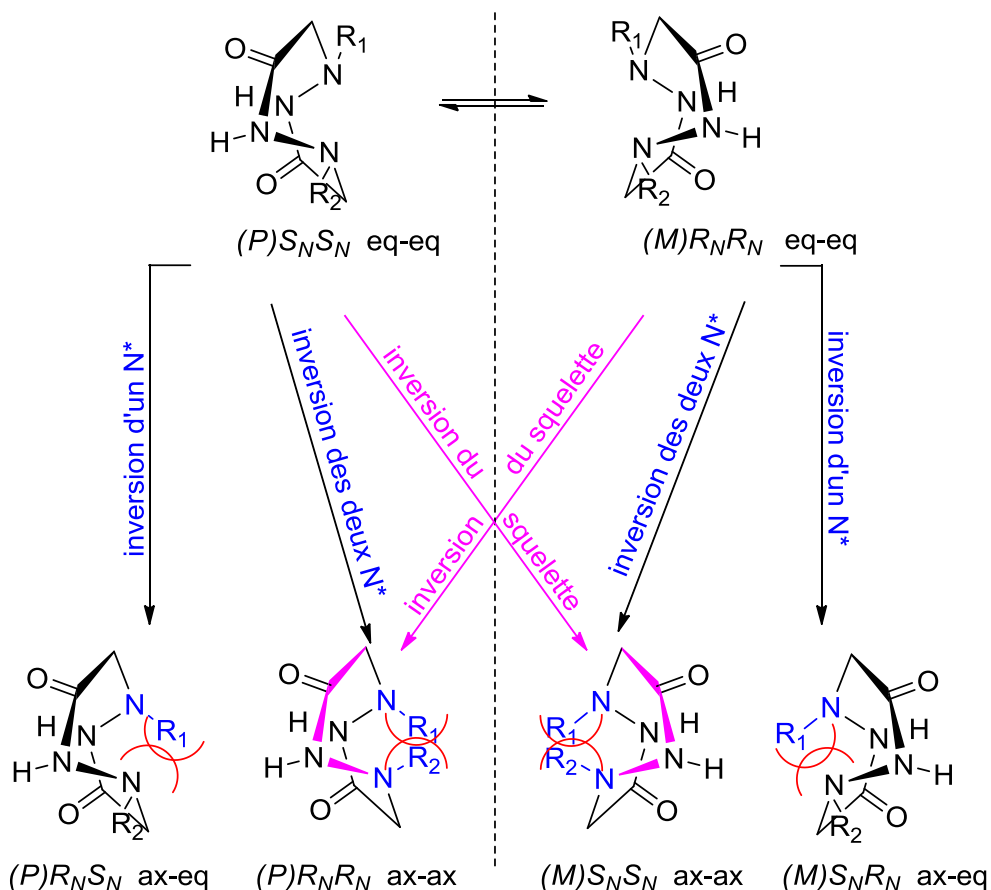
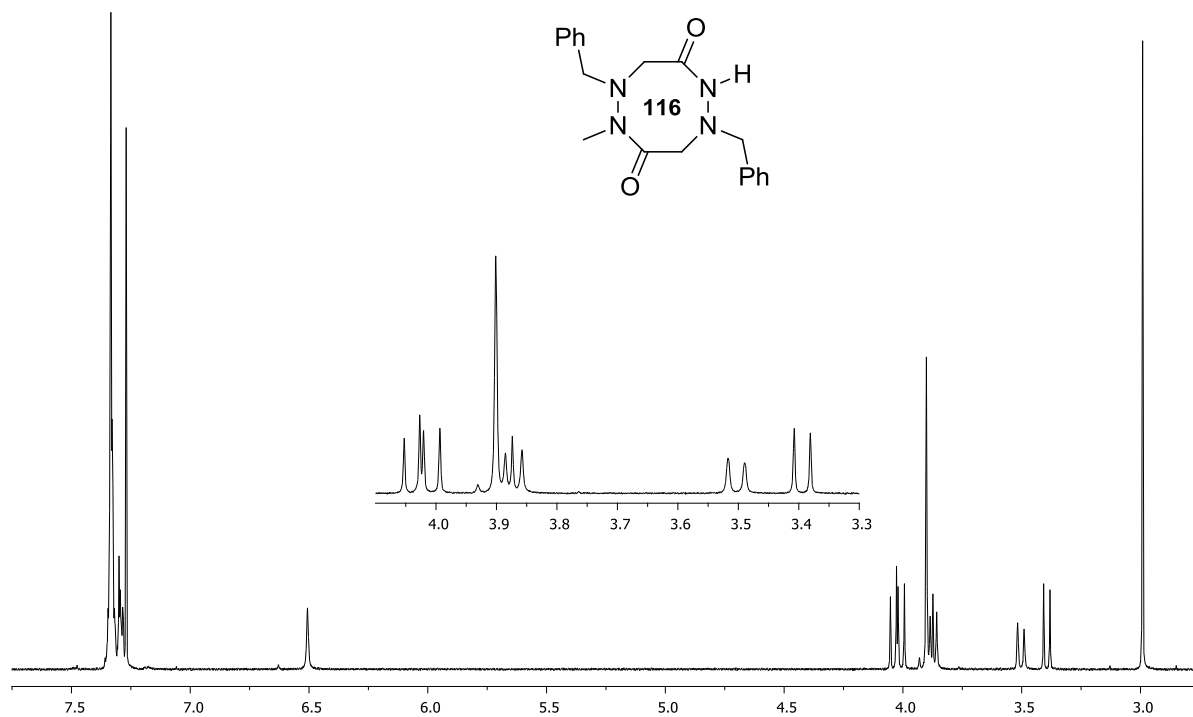
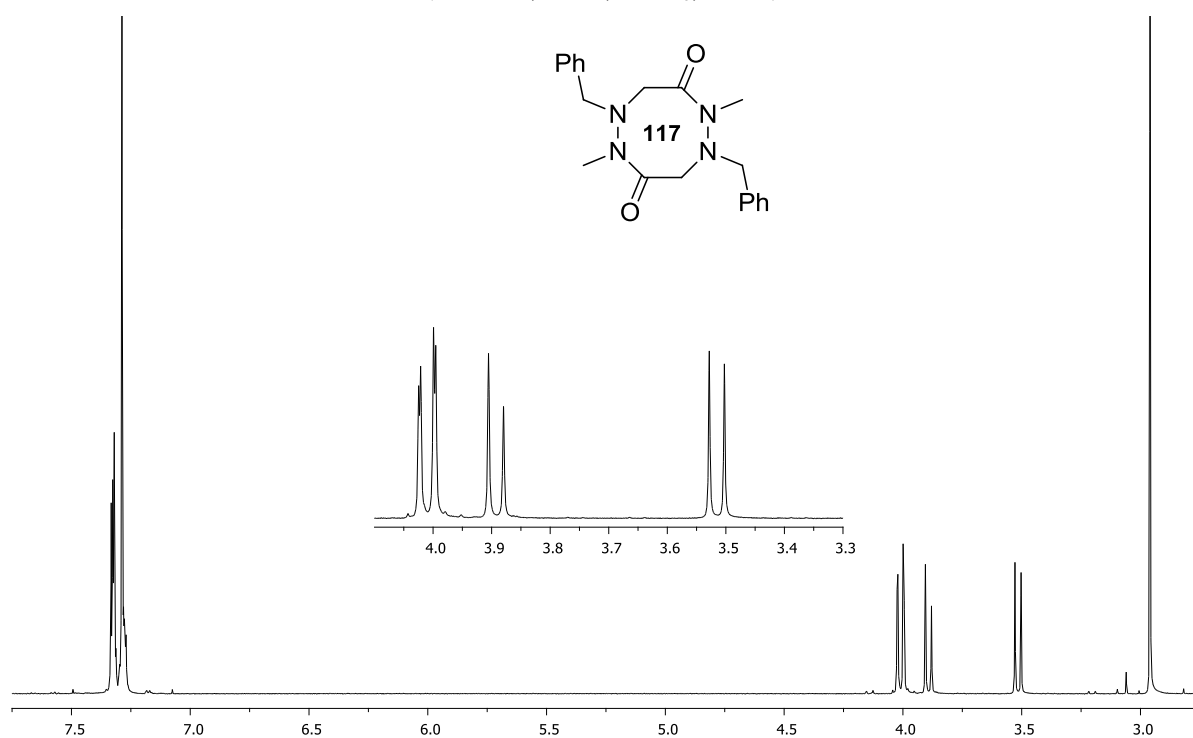


Figure 106 : Conformation à l'état fondamental des  $(E,E)$ -aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides (en haut) et conformations défavorables dues à la modulation des éléments de chiralité (en bas).

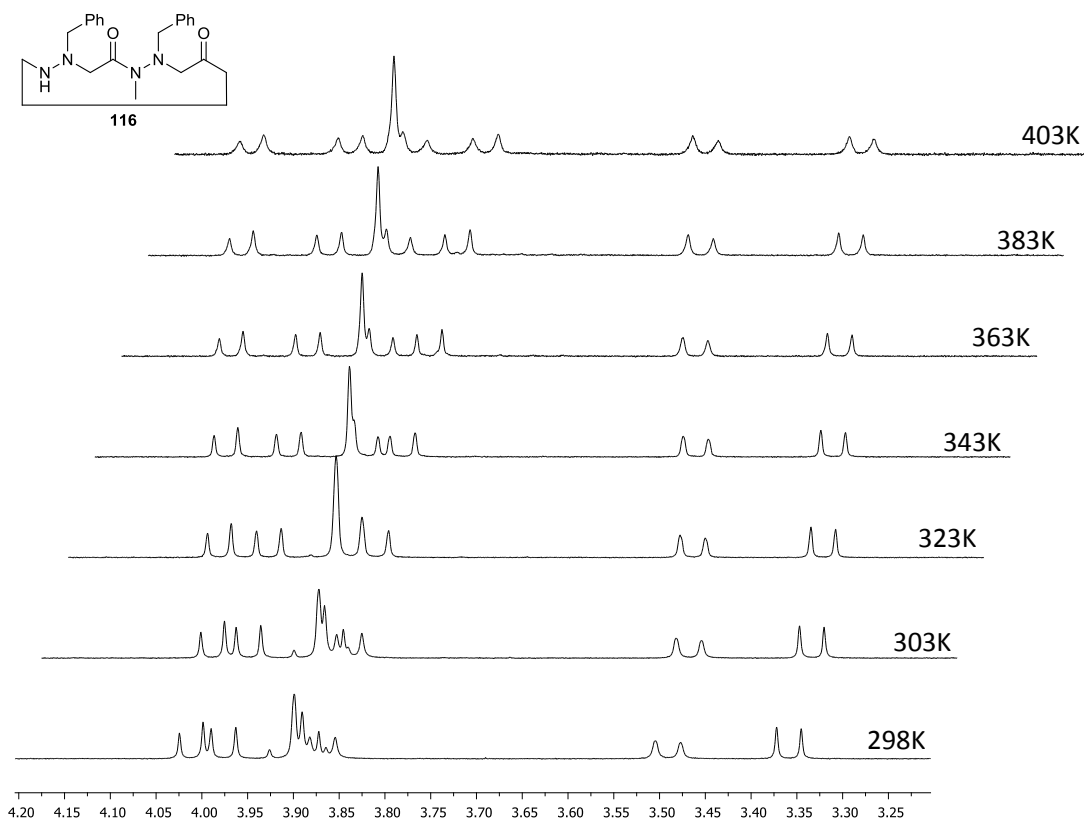
Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des composés aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116** (spectre 49) et aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  **117** (spectre 50) révèlent la présence de systèmes AB fins et bien définis pour l'ensemble des groupes méthylène, ce qui confirme que l'augmentation de l'encombrement sur le lien hydrazide N,N' disubstitué entraîne bien une élévation de la barrière d'inversion des composés. Les deux molécules ont été soumises à l'expérience RMN-D entre 298 et 403K ( $10^{-2}\text{M}$ ,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ) (spectres 51 et 52). Les profils d'évolution des spectres sont très semblables et ressemblent beaucoup à celui du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ -cHex) $_3$  **25** décrit au chapitre II. Les systèmes diastéréotopiques ne subissent un début d'élargissement qu'à la température maximale, laissant présager une température de coalescence nettement supérieure. L'examen de la largeur des signaux correspondants aux groupes méthylène à la température maximale laisse penser que la présence d'une seule ou de deux unités N-méthylées ne semble pas induire de différence significative entre les barrières d'inversion des composés correspondants. Pour accroître encore la barrière d'inversion, il devrait donc suffire d'augmenter l'encombrement stérique au niveau d'un seul résidu.



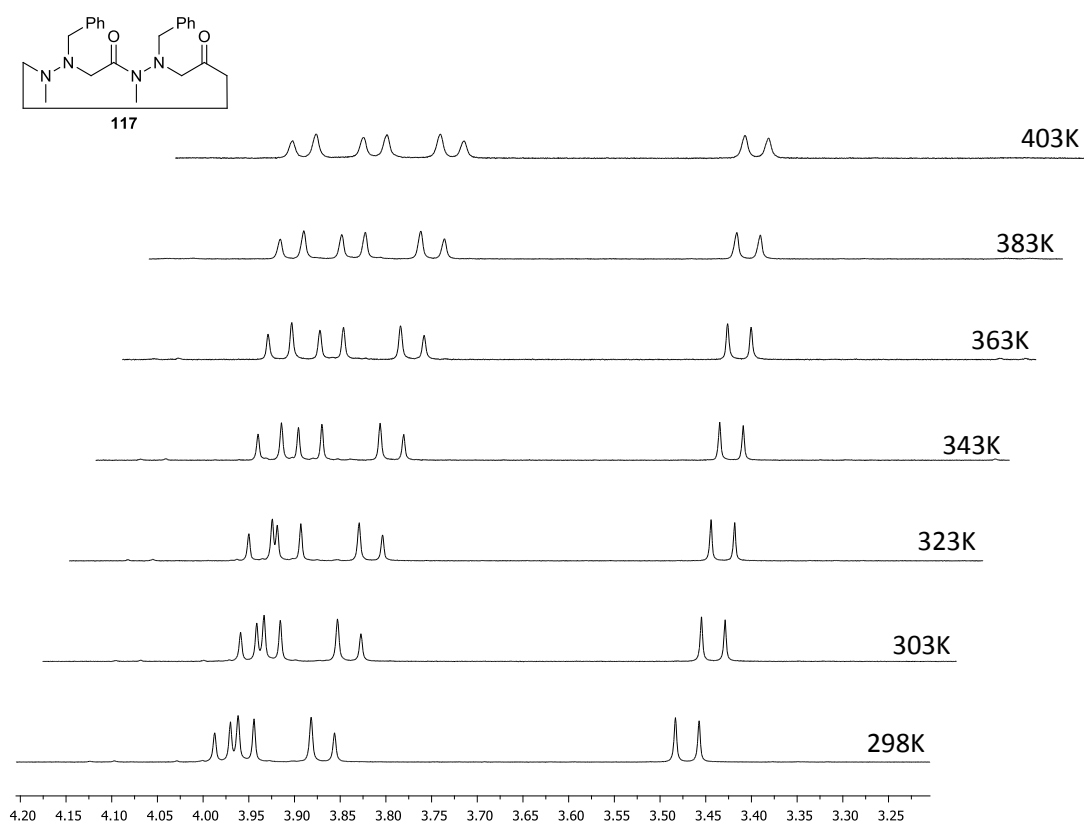
**Spectre 49 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du dimère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(Bn-N(Me)Bn) 116 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).**



**Spectre 50 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du dimère cyclique aza-β<sup>3</sup>-(N(Me)Bn)<sub>2</sub> 117 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).**



**Spectre 51 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) 116 entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**



**Spectre 52 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  117 entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

Pour le composé aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118** la présence du centre d'asymétrie exocyclique génère l'existence de deux formes diastéréoisomères et un équilibre entre les différents stéréoisomères qui est représenté sur la figure 107. La recristallisation de aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118** fournit le seul diastéréoisomère **118<sub>M</sub>** (*P*)-*RS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>*/*(M)*-*SR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>*. Nous avons donc eu l'opportunité de mettre ce diastéréoisomère en solution et d'observer l'évolution de son spectre au cours du temps (figure 108). Au temps T<sub>0</sub>, le spectre ne présente qu'un seul jeu de signaux. Un second jeu de signaux apparaît ensuite dont l'intensité se stabilise après environ deux semaines à la température ambiante avec un rapport d'intensité 82/18 entre le "dia" majoritaire **118<sub>M</sub>** (celui qui a cristallisé; (*P*)-*RS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>*/*(M)*-*SR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>*), et le "dia" minoritaire ((*P*)-*SS<sub>N</sub>S<sub>N</sub>*/*(M)*-*RR<sub>N</sub>R<sub>N</sub>*) (figure 108). Ces proportions sont celles observées dans le spectre du mélange **118<sub>M</sub>**+**118<sub>m</sub>** brut obtenu par chromatographie après la synthèse (en haut spectre 53).

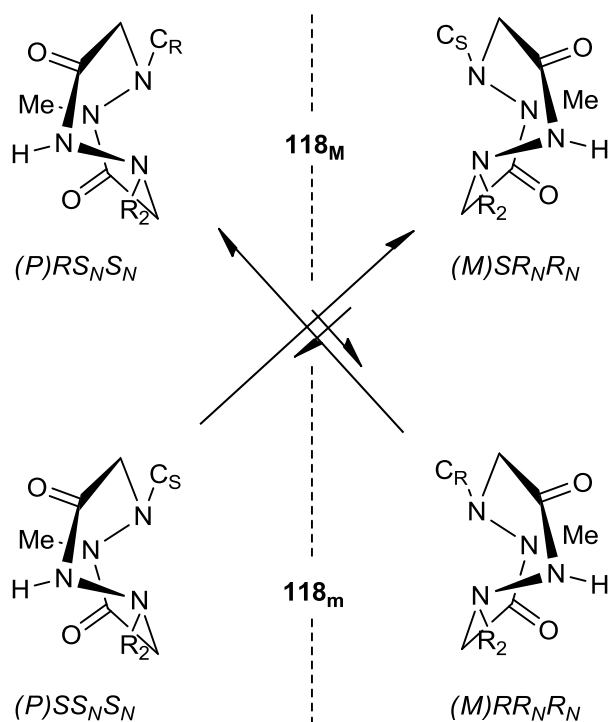
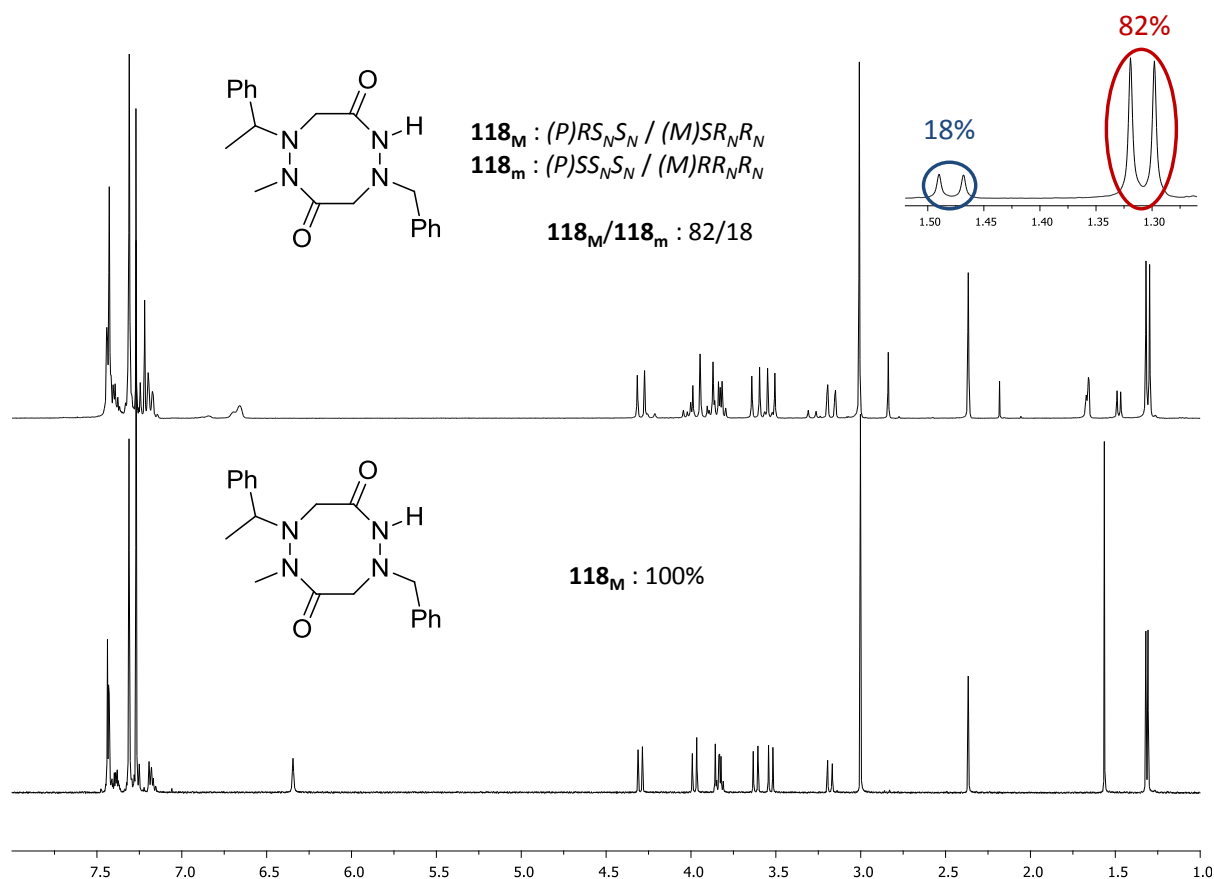
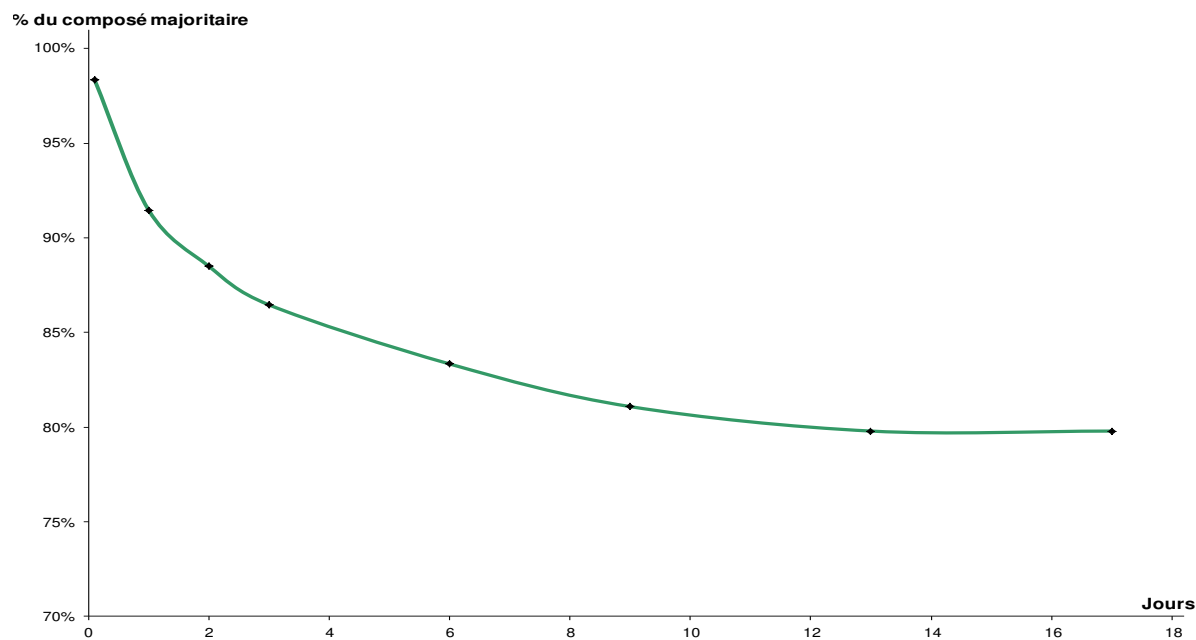


Figure 107: Equilibre entre les diastéréoisomères **118<sub>M</sub>** and **118<sub>m</sub>**.



**Spectre 53 :** En haut : Spectre RMN  $^1\text{H}$  des diastéréoisomères  $118_M$  and  $118_m$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118** à l'équilibre thermodynamique ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K).  
 En bas : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du diastéréoisomère majoritaire  $118_M$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $10^{-2}\text{M}$ , 298 K).



**Figure 108:** Retour à l'équilibre thermodynamique à partir du diastéréoisomère  $118_M$ .

L'ensemble de ces résultats démontre donc clairement que les aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides sont des molécules intéressantes dans le domaine de la chiralité de l'azote. La per-substitution du motif hydrazide porte la barrière d'inversion à un niveau qui est de l'ordre de celui du cyclohexamère le plus encombré identifié au chapitre II. Des barrières d'inversion plus élevées devraient donc être observées pour des cyclodimères plus fortement encombrés.

### Synthèse et étude de cyclooctanes isomères des aza- $\beta$ -cyclodipeptides

Ce travail a été prolongé en orientant notre étude vers des cycles isomères de position des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides qui combinent dans une même structure le motif hydrazine di-substituée, dont on a vu l'intérêt en partie bibliographique dans le cadre du ralentissement de l'IPA, et le motif hydrazide N, N' di-substitué dont nous venons de révéler également le potentiel (figure 109).

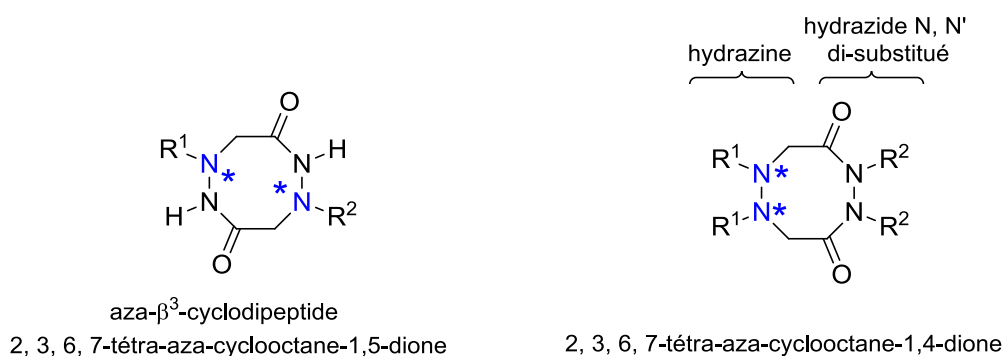


Figure 109

Pour accéder à ces composés, une synthèse efficace, applicable à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes à l'acide ester **124** et au diacide correspondant **125** représentés sur le schéma de synthèse figure 110, a tout d'abord été mise au point.



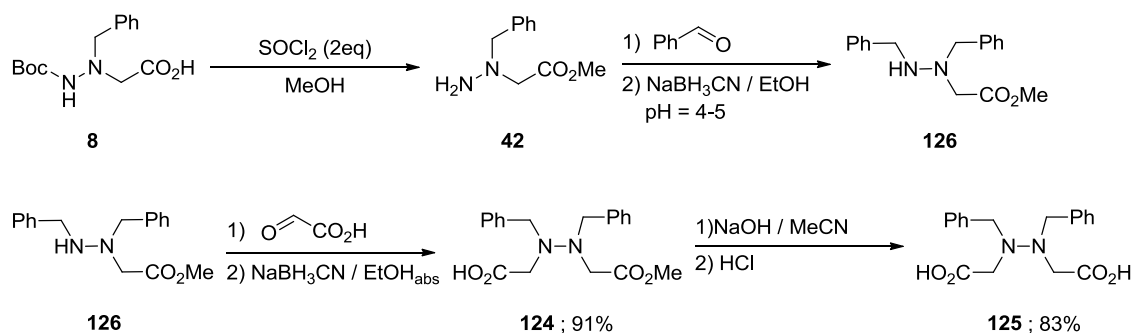


Figure 110 : Schéma de synthèse du composé 125.

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** subit une inversion de protection comme décrit dans le chapitre II page 45. Le composé H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** résultant est condensé sur le benzaldéhyde puis l'hydrazone obtenue est réduite par du cyanoborohydrure de sodium pour donner l'hydrazine **126**. L'amination réductrice de l'hydrazine **126** avec l'acide glyoxylique permet d'obtenir l'acide ester **124** avec un rendement global de 91%. Celui-ci est saponifié en composé **125** avec un rendement de 83%. Le couplage direct du diacide **125** a été tenté avec l'hydrate d'hydrazine, la méthylhydrazine, et le chlorhydrate de N,N'-diméthyle hydrazine en présence de triéthylamine dans ce dernier cas (figure 111). Nous avons utilisé les agents de couplage habituels. La réaction avec l'hydrate d'hydrazine n'a pas permis d'isoler le composé **127** ( $R_1=R_2=H$ ) escompté, tandis que les cycles **128** ( $R_1=Me; R_2=H$ ) et **129** ( $R_1=R_2=Me$ ) ont été isolés avec des rendements respectifs de 30 et 12 % après chromatographie sur gel de silice.

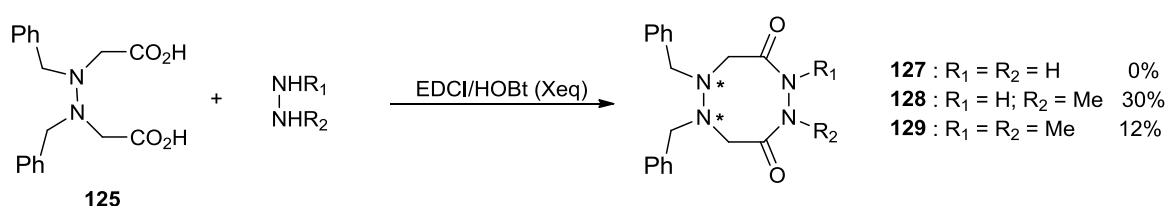


Figure 111 : Couplage du diacide 125 avec différentes hydrazines.

L'échec de la synthèse du composé **127** ( $R_1=R_2=H$ ) pouvant être liée à la présence d'eau introduite par l'hydrazine commerciale vendue sous forme d'hydrate, une voie alternative a été tentée à partir de l'acide ester **124** qui a été couplé dans un premier temps avec le tertibutyle carbazate (figure 112). Après déprotection des fonctions acide et hydrazine, la cyclisation conduit à un mélange de deux composés visibles sur le brut réactionnel (spectre 54). Après chromatographie, le composé majoritaire **130** a pu être isolé à

l'état pur (spectre 55) ainsi que des fractions contenant les deux composés. Le spectre de masse du mélange est identique à celui de la fraction pure et correspond à la formule brute attendue. Le composé majoritaire **130** a été identifié par condensation avec le para-méthoxycarbonyl-aldéhyde (figure 113) qui nous a permis d'isoler proprement l'hydrazone **131** dont le spectre est caractéristique (spectre 56). A partir de ces informations, on peut en déduire que la réaction fournit majoritairement le cycle à 7 chaînons et une quantité plus faible du composé souhaité que nous n'avons pas pu isoler proprement. La RMN  $^1\text{H}$  révèle que l'inversion pyramidale des atomes d'azote chiraux dans le fragment hydrazine reste rapide à l'échelle de temps de la RMN  $^1\text{H}$  dans les deux composés, puisque les groupes méthylène de la chaîne latérale benzylique et du squelette apparaissent sous forme de singulets dans les deux cas.

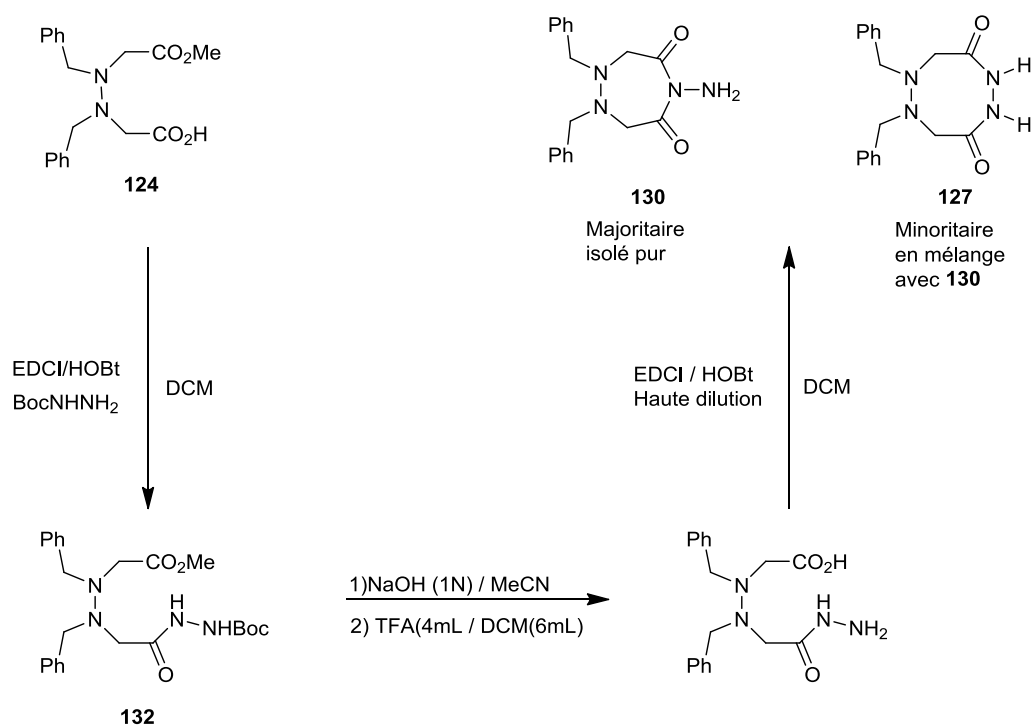
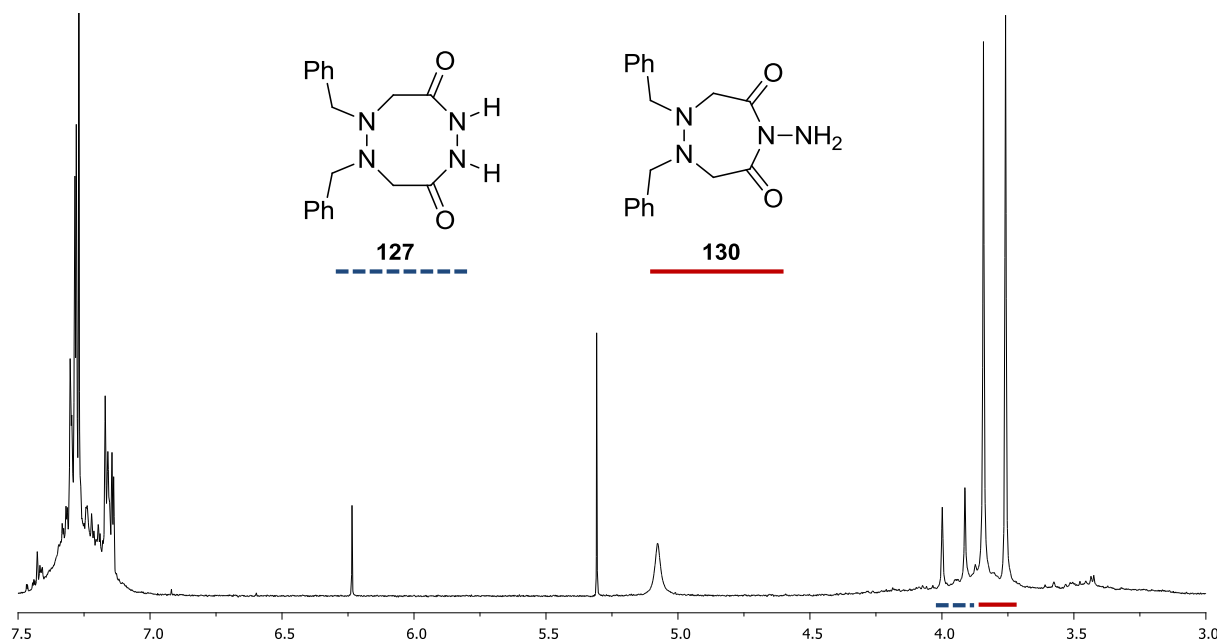
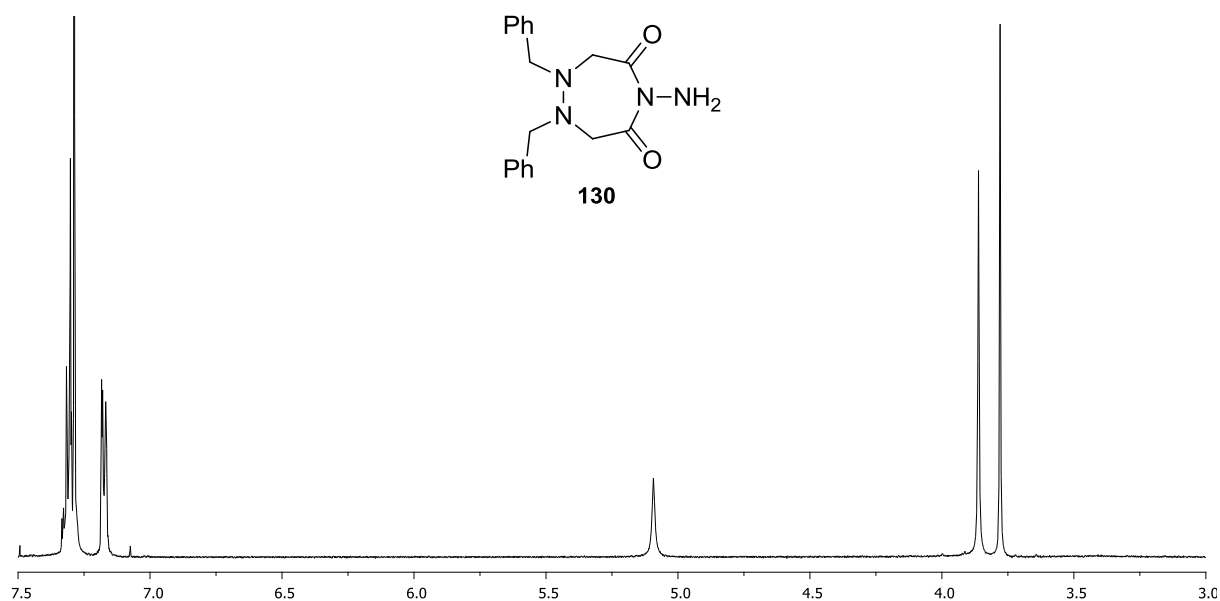


Figure 112 : Schéma de synthèse du composé **127** ( $R_1=R_2=H$ ).



Spectre 54 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel contenant les composé 127 ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ ) et 130 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre 55 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 130 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

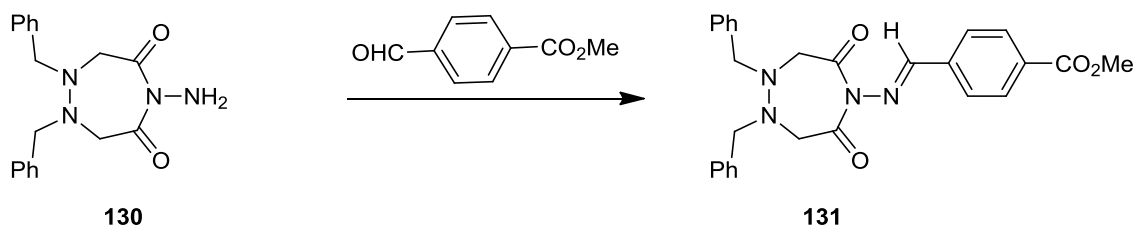
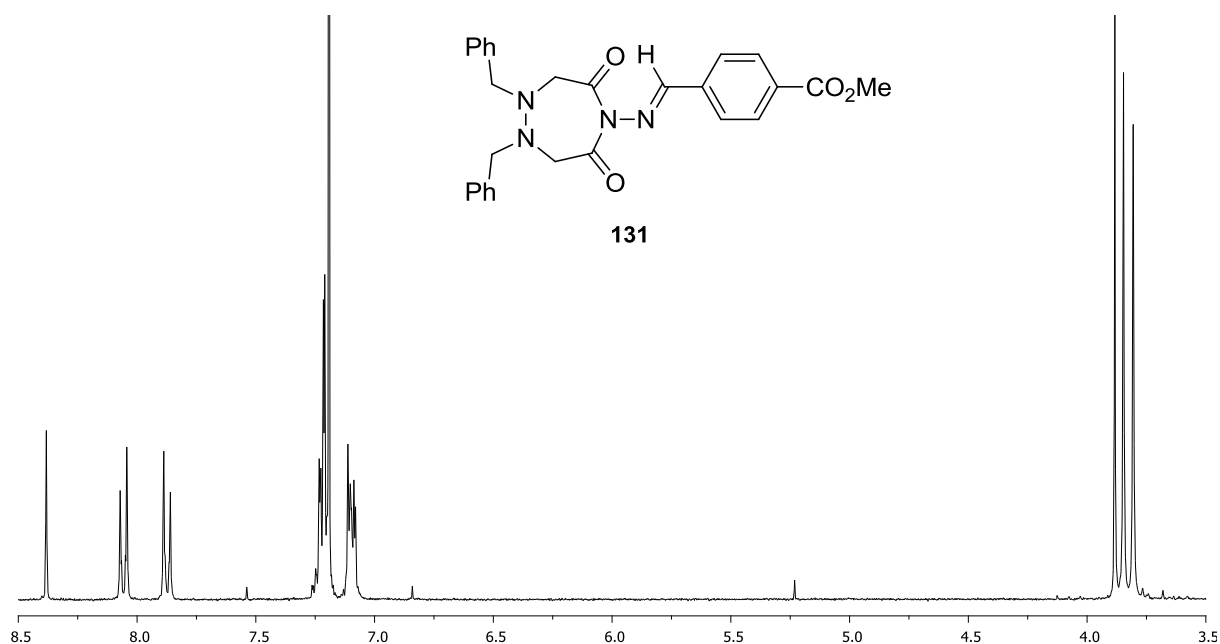
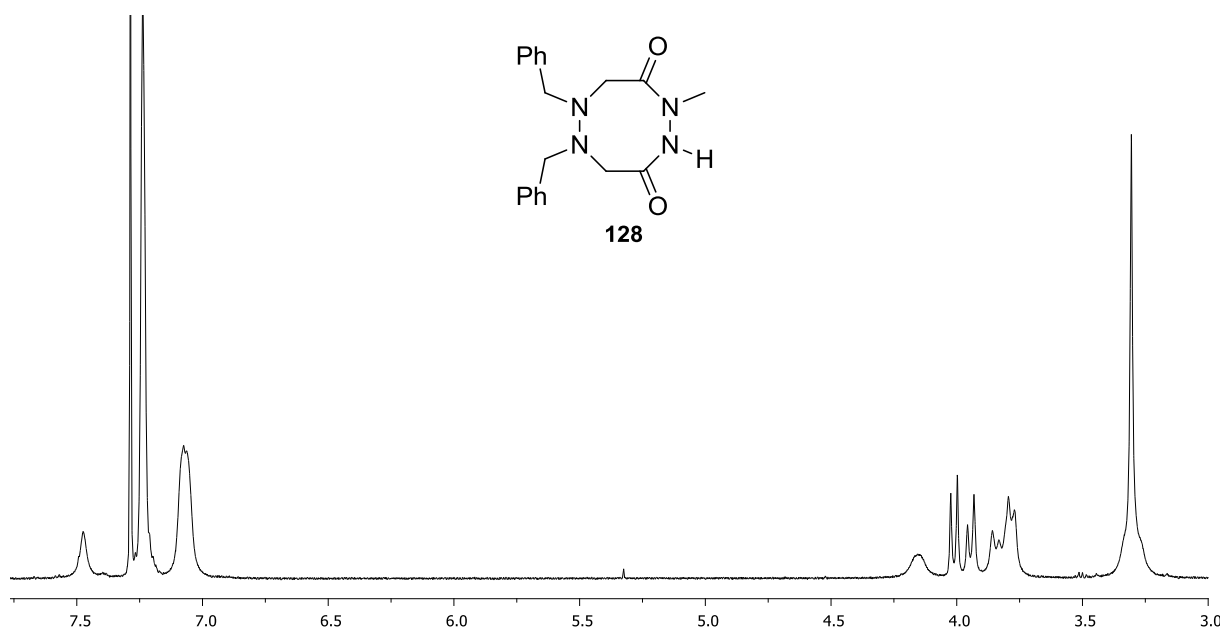


Figure 113 : Condensation du composé majoritaire 130 avec le para-méthoxycarbonyl-aldéhyde.

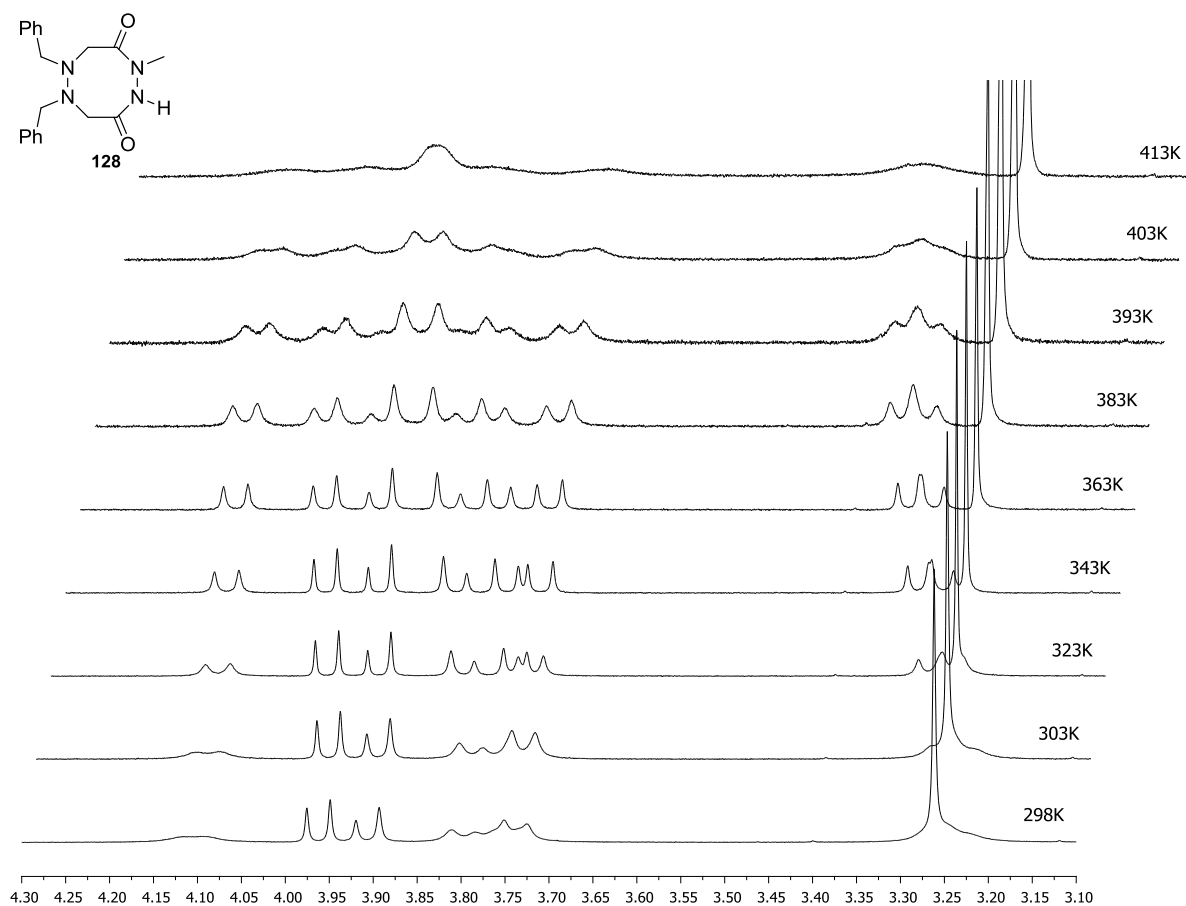


Spectre 56 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **131** (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

Dans le spectre du composé **128** ( $\text{R}_1=\text{Me}; \text{R}_2=\text{H}$ ) des systèmes diastéréotopiques sont observés pour l'ensemble des méthylènes intracycliques et extracycliques (spectre 57). Par rapport au composé **127** ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ ), l'inversion pyramidale des atomes d'azote chiraux du fragment hydrazine se trouve donc considérablement ralentie. Mais le fait que l'analogue non substitué **127** ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ ) caractérisé ci-dessus présente des méthylènes sous forme de singulets montre que le ralentissement de l'inversion du fragment hydrazine trouve son origine dans la présence du fragment dihydrazide situé en regard, dont l'encombrement est maintenant supérieur en raison du remplacement d'un atome d'hydrogène par un groupe méthyle. Il faut remarquer que certains signaux méthyléniques sont mal résolus à température ambiante, puis s'affinent lorsque la température commence à s'élever, pour ensuite suivre une évolution classique vers la coalescence bien que celle-ci ne soit pas atteinte même à la température maximale (spectre 58). Ce point sera discuté plus longuement un peu plus loin.

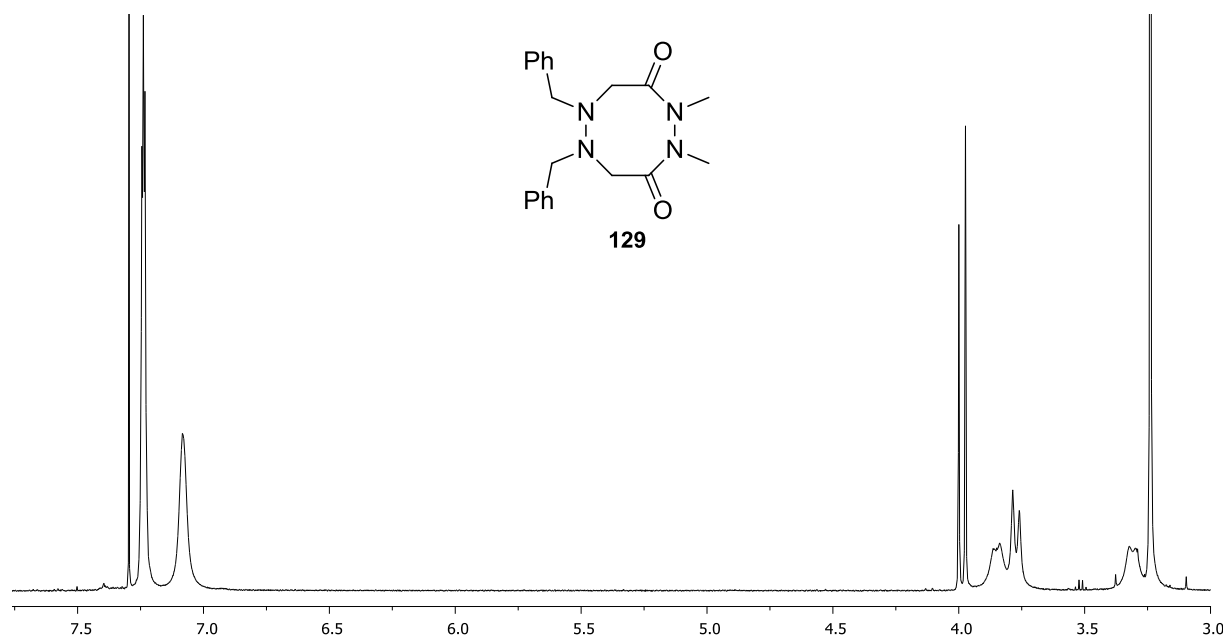


**Spectre 57 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 128 ( $\text{R}_1=\text{Me}; \text{R}_2=\text{H}$ ) (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

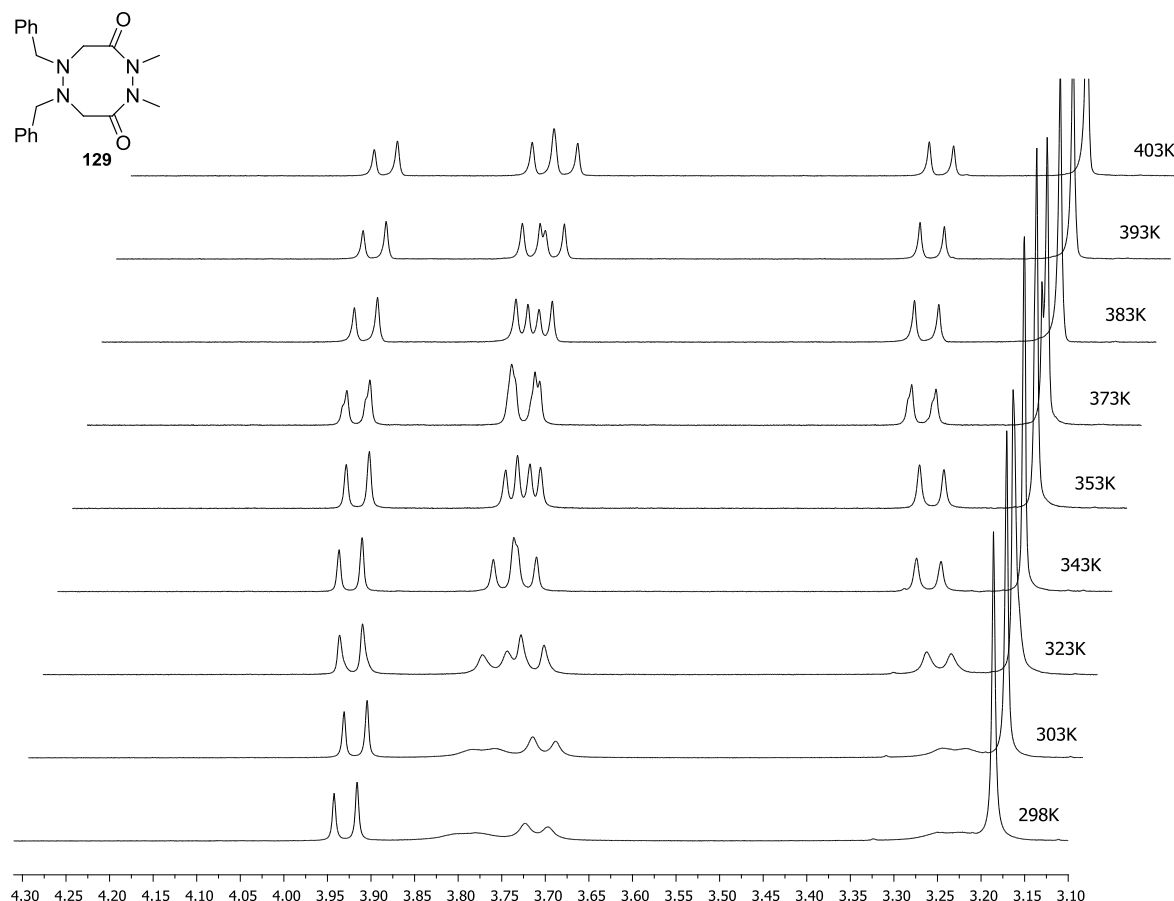


**Spectre 58 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé 128 ( $\text{R}_1=\text{Me}; \text{R}_2=\text{H}$ )  
entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

On pouvait donc s'attendre à observer un niveau d'inhibition supérieur pour le composé **129** ( $R_1=R_2=Me$ ). C'est effectivement le cas. Le spectre à température ambiante est plus simple en raison de la symétrie moléculaire. Il montre à nouveau des méthylènes diastéréotopiques. Les deux protons correspondants au système AB du squelette sont élargis à température ambiante tandis que seul un hydrogène du méthylène benzylique présente également un aspect élargi. L'augmentation de la température affine les signaux qui ne montrent ensuite cette fois aucun signe de modification jusqu'à la température maximale spectre 60). L'étude de ces deux modèles (**128** et **129**) montre que l'introduction de substituants de taille modeste sur le fragment dihydrazide induit une forte contrainte sur la conformation générale du squelette au point de ralentir considérablement l'IPA sur le groupe hydrazine en regard.



Spectre 59 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **129** ( $R_1=R_2=Me$ ) (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



**Spectre 60 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé **129** ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ )  
entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

Nous sommes parvenus à obtenir des monocristaux du composé **128** ( $\text{R}_1=\text{Me}; \text{R}_2=\text{H}$ ) par évaporation lente d'une solution réalisée dans le mélange toluène-éthanol. Des cristaux ont également été obtenus pour **129** ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ ) à partir d'une solution éther diéthylique/éther de pétrole placée au congélateur. Les deux composés donnent des racémates pour lesquels les squelettes apparaissent sous la même conformation à l'état solide (figure 114). Les deux liens hydrazide contigus sont de géométrie *E*, et forment deux plans quasi perpendiculaires l'un à l'autre, ce qui projette symétriquement le reste du cycle pour moitié vers le haut et pour moitié vers le bas. En face du fragment dihydrazide, sur la partie hydrazine, les substituants sont positionnés en trans comme dans le cas des petits cycles décrits dans la partie bibliographique. Le squelette possède un axe de symétrie  $\text{C}_2$ , comme dans le cas des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides (représenté en jaune sur les images proposées).

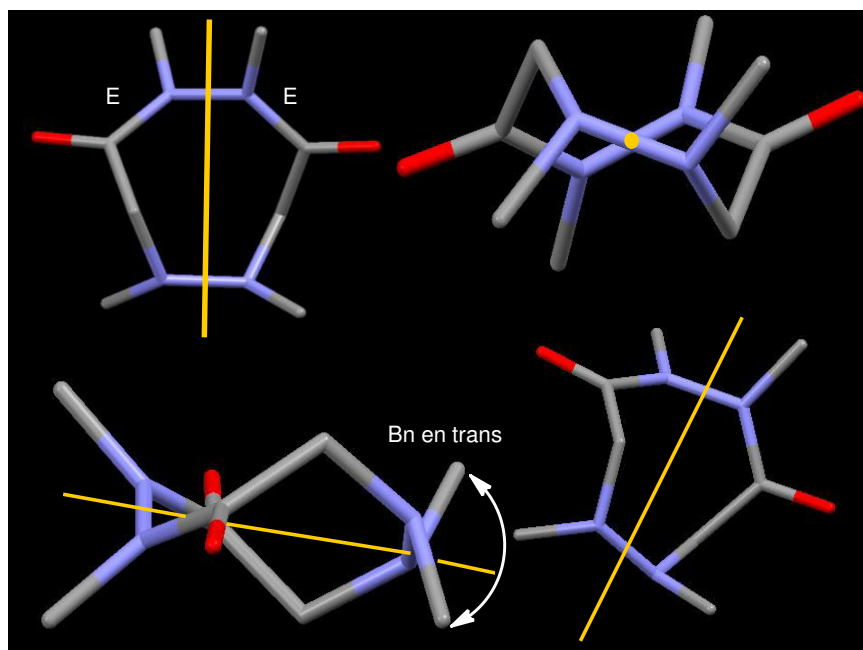


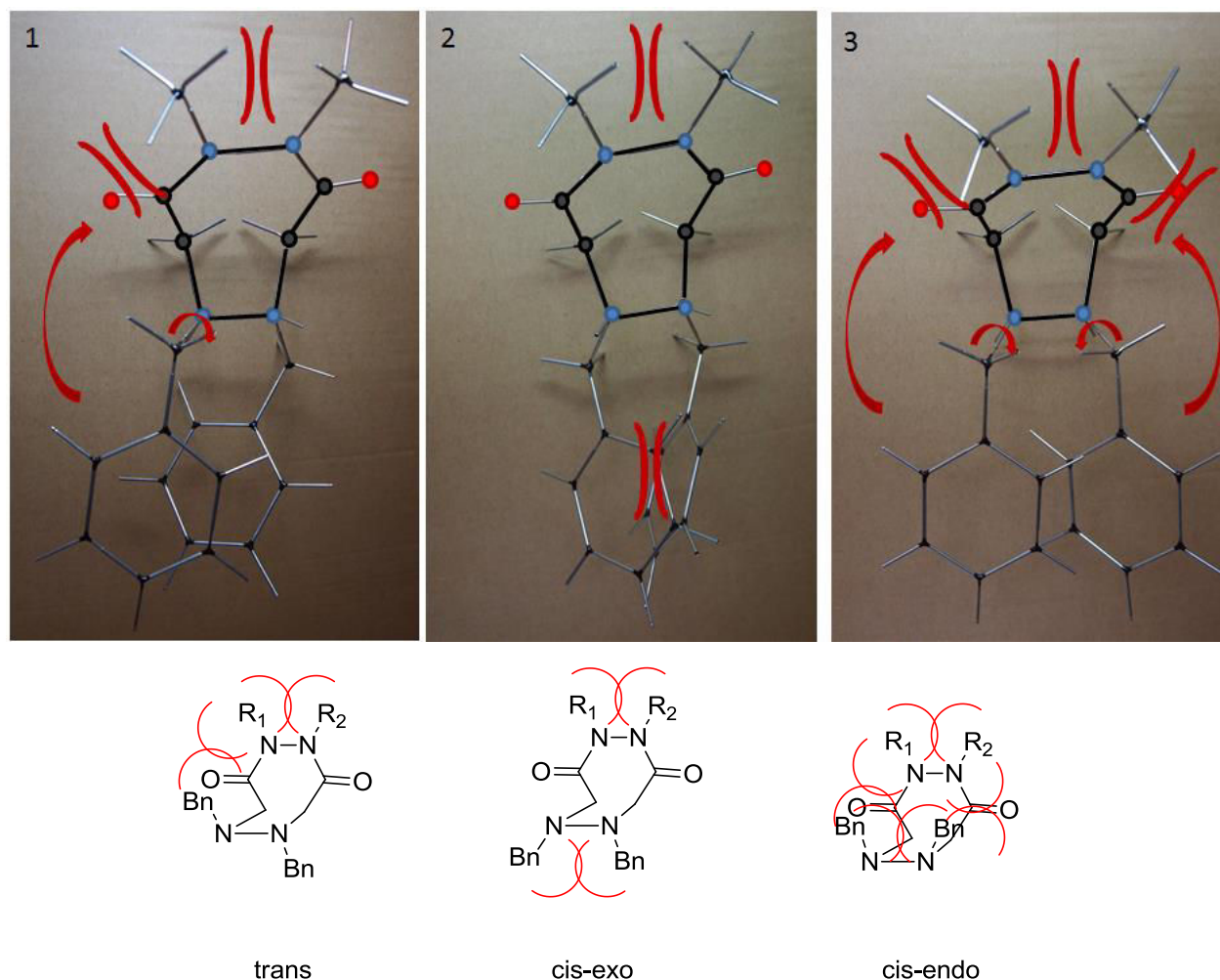
Figure 114 : Structure RX du composé 129 ( $R_1=R_2=Me$ ).

Les groupements méthyles et benzyles sont remplacé par des carbones pour simplification.

A ce stade, nous avons ressorti le modèle de Dreiding et tenté d'assembler le cycle comme nous l'avions fait pour les aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides. Ici, le positionnement contigu des fragments plan CONR ne permet pas de fermer le cycle autrement qu'en les fixant tous deux en géométrie *E*. Le cycle peut alors être fermé de trois façons différentes.

- Une première possibilité (figure 115) est de disposer les deux fragments CONR (*E*) dans le même plan, ce qui impose de positionner le reste de la molécule perpendiculairement à ce premier plan pour fermer le modèle. Sur la partie dihydrazide cette conformation met en vis-à-vis les substituants ainsi que les doublets libres des atomes d'azote  $sp^2$ , ce qui est clairement défavorable que ce soit du point de vue stérique ou de la répulsion électronique. De plus, même en positionnant les groupes benzyle en trans sur la partie hydrazine, la rotation de l'un d'eux le fait interférer stériquement avec le groupe méthyle le plus proche (image 1 figure 115). L'autre groupe benzyle reproduira cette interaction défavorable dans la molécule image non représentée ici. La disposition est encore plus défavorable si les deux groupes benzyles sont en cis puisqu'il se produit alors dans la partie hydrazine des interactions stériques et électroniques similaires à celle existant dans la partie dihydrazide (disposition cis-exo; image 2 figure 115), auxquelles s'ajoutent des interactions stériques entre groupes benzyle et méthyle proches dans la disposition cis-endo (image 3 figure 115).





**Figure 115 : 1<sup>ère</sup> fermeture de cycle. Photos du modèle de Dreiding des trois conformations possibles lorsque les deux fragments CONR sont coplanaires (en haut) et les schémas correspondants (en bas)**

- La fermeture du modèle peut également être réalisée en positionnant les deux plans CON de manière perpendiculaire (figure 116) pour minimiser l'interaction stérique entre les substituants  $R_1$  et  $R_2$  ainsi que la répulsion électronique entre les doublets non liants des atomes d'azote adjacents de la partie hydrazide.

Le cycle peut alors être fermé en conformation bateau mais au niveau de la partie hydrazine, une des deux combinaisons homochirale aboutie à écraser les groupes benzyle sur le squelette du cycle (image 4 figure 116), tandis que l'autre les positionne en vis-à-vis. La combinaison hétérochirale quant à elle entraîne une gêne stérique entre les groupes benzyle mais également entre un des benzyle et le squelette (image 5 figure 116).

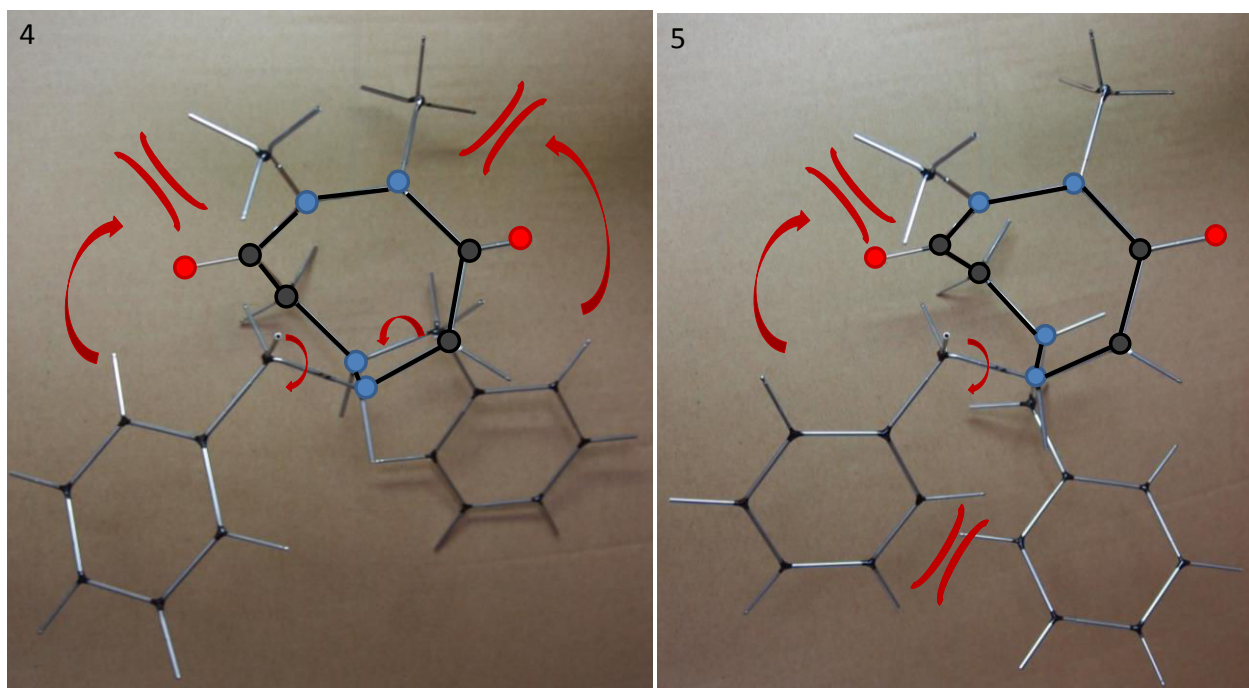


Figure 116 : 2<sup>ème</sup> fermeture de cycle. Photos du modèle de Dreiding de deux conformations possibles lorsque les deux plans CON sont perpendiculaires (homochirale à gauche et hétérochirale à droite)

- La structure cristalline obtenue pour le composé **128** ( $R_1=Me; R_2=H$ ) (figure 117) met en évidence la 3<sup>ème</sup> possibilité de fermeture. Dans ce cas, les interactions stérique et électronique sont minimisées lorsque les atomes d'azote stéréogéniques sont homochiraux, la combinaison hétérochirale rapprochant dans l'espace les deux groupes benzyles ainsi que les deux doublets libres. La conformation homochirale est donc la plus favorable et correspond certainement à l'état de plus basse énergie du cycle.

Si l'on examine attentivement la conformation du squelette à l'état solide, on peut observer que la disposition des liaisons peut fournir une explication à l'observation de signaux élargis à température ambiante. La conformation du squelette positionne clairement en W l'un des protons du méthylène benzylique par rapport au proton endo du méthylène intracyclique voisin. Cette disposition se retrouve de la même manière pour les deux moitiés équivalentes de la molécule (chemins vert sur la figure 117). La disposition relative des deux noyaux est favorable à l'existence d'un couplage à longue distance (couplage en zig-zag) qui est classiquement observé dans des structures moléculaires polycycliques telle que par exemple le couplage entre les noyaux  $H_1$  et  $H_2$  dans la structure représentée sur la figure 117. De tels couplages se traduisent le plus souvent par l'existence d'une constante de couplage faible (typiquement 1 à 2Hz). Dans nos composés, où la disposition relative des liaisons en zig-zag n'est pas contrainte de manière covalente

par pontage comme dans la structure modèle, le couplage se traduirait par un simple élargissement des signaux. Pour les composés **128** ( $R_1=Me;R_2=H$ ) ou **129** ( $R_1=R_2=Me$ ), l'existence d'un tel couplage permet de justifier l'élargissement du signal d'un seul des protons du méthylène intracyclique puisque le second ne peut pas respecter la disposition en W. A contrario, on pourrait penser que les deux protons des groupes méthylène exocycliques devraient être concernés par le couplage puisque la rotation de la liaison  $N-CH_{2(exo)}$  permet de positionner alternativement l'un et l'autre atome d'hydrogène en W du proton endocyclique. Les signaux correspondant aux deux atomes d'hydrogène du méthylène benzylique devraient donc être élargis de la même manière, alors que l'un d'entre eux reste fin. Cependant, on peut se rendre compte en effectuant la rotation nécessaire sur le modèle de Dreiding que cette opération entraîne une gêne stérique entre le noyau phényle et le cycle d'une part et entre les deux groupes benzyles adjacents. L'un des deux protons du méthylène benzylique est donc nettement privilégié pour se positionner en W (chemin vert figure 117) et ce que l'on observe sur la structure cristalline correspond à la situation stériquement favorable.

Le spectre RMN  $^1H$  montre également que le second atome d'hydrogène du méthylène endocyclique subit lui aussi un élargissement comparable. On constate sur la structure cristalline que les liaisons qui le relient, soit à l'atome  $H_h$  (cas de la molécule **128**) ou à l'atome  $H_m$  (cas des molécules **128** et **129**) sont là encore disposées en zig-zag et ce qui autorise l'existence d'un faible couplage, d'autant plus que la conjugaison des groupes  $NR-CO$  donne à ces systèmes de spin un caractère allylique ou homoallylique respectivement (chemin orange et rouge sur la structure cristalline).

L'évolution des spectres RMN en fonction de la température (spectres 58 page 149 et 60 page 151) s'interpréterait alors de la manière suivante. L'élévation de température provoque d'abord l'affinement des signaux des méthylène, observé aux environs de 353K, en induisant la rotation plus rapide des groupes benzyle et méthyle, ce qui a pour effet de réduire la durée de vie de la disposition géométrique en zig-zag des liaisons et fait disparaître le couplage scalaire longue distance correspondant. Il faut ensuite une élévation de température plus importante pour provoquer l'inversion rapide du cycle et coalescer les systèmes AB résultants du couplage  $^2J$  entre proton d'un même groupe méthylène. Si cette interprétation est juste, cela signifie que non seulement l'inversion du cycle est fortement freinée mais que même la disposition spatiale des substituants est également soumise à des contraintes non négligeables.

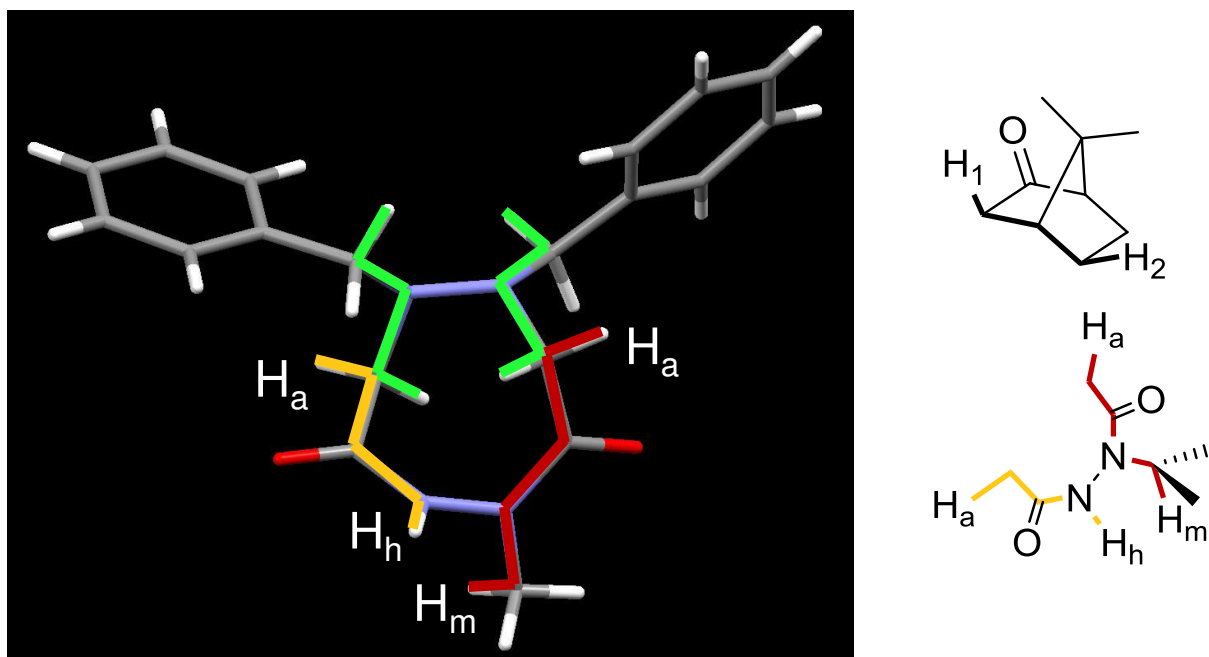


Figure 117 : 3<sup>ème</sup> fermeture de cycle. Structure cristalline du composé 128 ( $R_1=Me; R_2=H$ ).

Cette étude préliminaire montre que cette nouvelle famille de composés, que sont les 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4-diones, présente un aspect intéressant dans le domaine du ralentissement de l'IPA. Une faible augmentation de l'encombrement de la partie dihydrazide entraîne une augmentation énergétique non négligeable de la barrière d'inversion des centres azotés chiraux. En substituant ce motif avec des groupements plus volumineux on peut s'attendre à observer des barrières d'inversion plus élevées. Ces composés adoptent également une conformation stable et originale à l'état solide due à des contraintes stérique et électronique non négligeables. Notre interprétation de l'évolution de l'allure des systèmes diastéréotopiques, observés lors des études à haute température, tend à indiquer que la conformation en solution est proche de celle observé à l'état cristallin.

## Conclusion

Dans ce chapitre nous avons pu constater que la synthèse d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères répondait aux mêmes contraintes que celles de leurs homologues tétramériques et hexamériques puisque l'augmentation de la taille des substituants portés par les atomes  $N^\alpha$  entraîne une chute des rendements de cyclisation. Nous avons pu néanmoins synthétiser et étudier plusieurs de ces composés. Ils présentent une conformation particulière en "bateau twisté", intrinsèquement chirale, où les liens hydrazides sont de configuration *E*. Malgré leur incapacité à s'organiser en hydrazinoturn, qui s'est révélé être un paramètre essentiel dans le ralentissement de l'IPA, ces composés possèdent des barrières d'inversion suffisamment

élevées, pour les plus encombrés d'entre eux, pour observer la non équivalence des protons méthylénique en RMN  $^1\text{H}$ . Grâce à l'absence de liaisons hydrogène intramoléculaires nous avons pu substituer les atomes  $\text{N}^\beta$  sans perturber leur conformation. L'encombrement des deux atomes d'azote contigus même avec des substituants peu volumineux (benzyle et méthyle) entraîne une augmentation énergétique importante des barrières d'interconversion qui atteint alors un niveau équivalent à celles mesurées pour les cyclotétramères et cyclohexamères les plus encombrés. Des barrières d'inversion encore plus élevées devraient donc être accessibles si l'encombrement du lien hydrazide pouvait être augmenté.

Malgré le nombre limité de molécules synthétisées, les isomères des aza- $\beta^3$ -cyclodipeptides étudiés en seconde partie de ce chapitre se révèlent également intéressants dans le domaine du ralentissement de l'IPA. Ces modèles ont déjà permis de montrer que la présence de simples groupements méthyle sur la partie dihydrazide permet d'atteindre des barrières d'interconversion élevées. Il serait intéressant d'augmenter l'encombrement de la partie dihydrazine seule pour déterminer également son influence. Plus généralement, la modulation de l'encombrement stérique relatif des fragments hydrazine et hydrazide permettrait de comparer leur impact respectif sur le niveau énergétique de la barrière d'interconversion.

## **Conclusions générales**

Le travail de synthèse réalisé a permis l'obtention, parfois difficile, d'aza- $\beta^3$ -cyclopeptides d'encombrement variable à 16 (cyclotétramères) et 24 liaisons (cyclohexamères). L'étude structurale par RMN, IR, et diffraction des rayons X montre que les deux séries de macrocycles développent le même réseau continu de liaison hydrogène mais que des différences géométriques existent en fonction de la taille des macrocycles. Leur dynamique d'inversion a été étudiée par RMN à température variable (RMN-D) et a permis de montrer clairement qu'encombrement et barrière d'inversion varient dans le même sens. Ces études montrent également que la barrière d'inversion est fondamentalement plus élevée pour les cyclotétramères mais que l'encombrement entraîne une élévation de la barrière d'inversion plus importante dans le cas de hexamères. Des expériences d'échange H/D, qui ont révélé la cinétique d'échange plus importante du proton hydrazide par rapport au proton amide, ont permis d'affiner la compréhension des différences de comportement observées entre cyclotétramères et cyclohexamères.

L'obtention d'aza- $\beta^3$ -cyclotétramères et aza- $\beta^3$ -cyclohexamères porteurs d'un ou plusieurs atomes de carbone chiraux sur la (les) chaînes latérales a permis d'étudier l'influence de ces éléments d'asymétrie exocycliques sur l'équilibre entre les deux invertomères des macrocycles. Ce travail a abouti à démontrer que l'équilibre pouvait être contrôlé à condition de créer une liaison hydrogène entre la chaîne latérale et le squelette. La comparaison des différents composés synthétisés a également permis de proposer un modèle pour justifier le transfert de chiralité.

La dernière partie a été consacrée à l'étude d'aza- $\beta^3$ -cyclodimères et de leurs isomères de position. La taille de ces composés ne permet pas l'existence de liaison hydrogène intramoléculaire, mais la présence des deux plans hydrazide au sein du cycle à 8 liaisons entraîne des contraintes qui limitent le nombre de conformations accessibles. La conformation privilégiée de ces cycles a pu être déterminée dans les deux séries. Là encore, l'augmentation de l'encombrement stérique en périphérie du cycle s'accompagne d'une élévation importante de la barrière d'inversion pyramidale de l'azote et confirme l'intérêt du fragment  $N_{sp2}$ - $N_{sp3}$  dans le domaine de la chiralité de l'atome d'azote.

## **CHAPITRE 5 : Partie Expérimentale**



## ***Abréviations***

IPA : Inversion Pyramidale de l'atome d'Azote

DCM : dichlorométhane

EDCI : chlorhydrate de 1-[3-(Diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole

TFA : acide trifluoroacétique

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

IR : Infra Rouge

## ***Matériel, appareillage***

### **Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire**

Les spectres RMN ont été obtenus sur quatre spectromètres différents :

- Deux spectromètres Bruker à 300 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et 75 MHz pour le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ).
- Un spectromètre Bruker AV 400 à 400 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et 100 MHz pour le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ).
- Un spectromètre Bruker AV 500 à 500 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et 125 MHz pour le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ).

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplages  $J$  sont exprimées en Hertz (Hz). L'indexation des spectres  $^1\text{H}$  utilise les abréviations suivantes :

s : singulet, d : doublet, dd, doublet de doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif, n : nonuplet, bs : broad singlet (singulet large)

## **Spectroscopie de masse**

Les analyses en spectrométrie de masse ont été réalisées au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) sur deux spectromètres différents.

- Un spectromètre de masse MicrO-ToF-Q 2 composé de quadripôles, d'un système innovant d'ion cooling et d'un analyseur orthogonal à temps de vol et équipé de sources electrospray, APCI et ASAP pour les aza- $\beta^3$ -cyclohexamères et aza- $\beta^3$ -cyclotétramères.

- Un spectromètre de masse Waters Q-ToF 2 composé de deux quadripôles et d'un analyseur orthogonal à temps de vol et équipé d'une source electrospray pour les aza- $\beta^3$ -cyclodimères et les 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctanes.

## **Chromatographie**

Les purifications par chromatographie sur gel de silice ont été réalisées sur de la silice Merck 60.

## **Points de fusion**

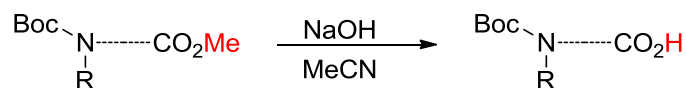
Les points de fusion ont été mesurés sur un banc chauffant KOFLER.

## **Spectroscopie Infra Rouge**

Les analyses en spectroscopie infra-rouge ont été réalisées en transmission dans une cuve de 0.5mm sur un spectromètre FT-IR Spectrum 100 (Perkin Elmer). Les nombres d'onde  $\bar{\nu}$  sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ .

## Réactions Usuelles

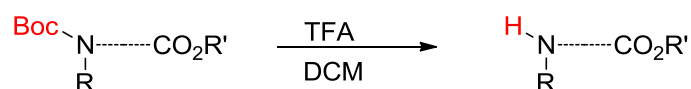
### Réaction de saponification :



R = H ou Me

Dans un ballon de taille adaptée l'hydrazinoester est solubilisé dans 2 volumes d'acétonitrile puis 1 volume d'une solution 1N de soude (2eq) fraîchement préparée est ajoutée. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 4-5 heures. L'acétonitrile est ensuite évaporé sous pression réduite puis la phase aqueuse basique est lavée avec de l'éther diéthylique. Après séparation des phases, la phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH=1. Il arrive que le composé acide précipite lors de l'acidification, dans ce cas il est filtré sur fritté, lavé à l'eau et enfin séché au dessiccateur. Sinon la phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes et séchées sur du sulfate de sodium. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour donner le composé acide.

### Réaction de protonolyse :



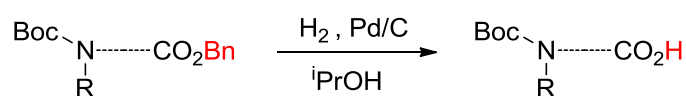
R = H ou Me      R' = Me ou Bn

Dans un ballon de taille adaptée l'hydrazinoester est solubilisé dans 3 volumes (1,5mL pour 2mmol) de dichlorométhane puis 2 volumes d'acide trifluoroacétique sont ajoutés à la solution (prévoir un ballon suffisamment grand). Le mélange est laissé sans agitation pendant 4 heures. 20mL de dichlorométhane et 20mL d'eau sont ajoutés à la solution puis le TFA est neutralisé par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium solide jusqu'à pH≈8 (ajout par petites portions car dégagement violent de CO<sub>2</sub>). Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est

extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour donner le composé N-déprotégé.

Cas particulier pour les monomères possédant une chaîne latérale tertibutyle : ils sont solubilisés 4 volumes de DCM et 1 volume de TFA est ajouté. Le temps de réaction nécessaire est de 16 heures. Le traitement reste identique.

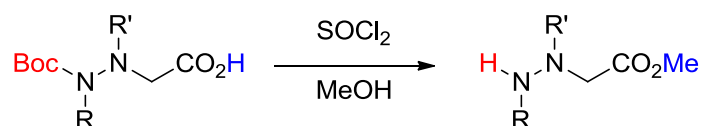
### Réaction d'hydrogénation catalytique :



R = H ou Me

Dans un ballon de taille adaptée l'hydrazinoester est solubilisé dans l'isopropanol puis 10% en masse de palladium sur charbon est ajouté à la solution. Le ballon est mis sous pression de dihydrogène à l'air d'un ballon de baudruche fixé sur une prise de vide coudée puis le mélange est laissé sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . La solution est filtrée sur célite pour éliminer le palladium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et l'isopropanol est évaporé sous pression réduite. L'isopropanol résiduel est éliminé par co-évaporation avec du dichlorométhane pour donner le composé acide.

### Réaction d'inversion de protection (sur monomère uniquement) :

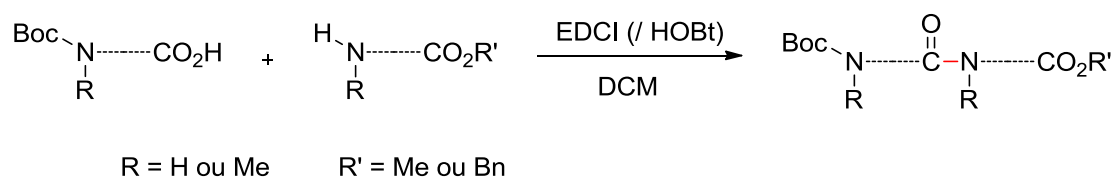


R = H ou Me

Dans un ballon de taille adaptée le monomère acide est solubilisé dans du méthanol puis 2 équivalents de chlorure de thionyle sont ajoutés lentement à l'aide d'une ampoule à brome (réaction exothermique). Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant une nuit puis le méthanol et le chlorure de thionyle sont évaporés sous pression réduite. Les traces

de méthanol et de chlorure de thionyle sont éliminées par co-évaporation successives avec du dichlorométhane (3fois) et de l'éther diéthylique (3fois) pour donner le composé sous forme de chlorhydrate. Le solide est solubilisé dans 20mL de dichlorométhane puis neutralisé par ajout d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium (0.5N) jusqu'à  $\text{pH} \approx 8$ . Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour donner monomère ester N-déprotégé.

### Réaction de couplage peptidique.



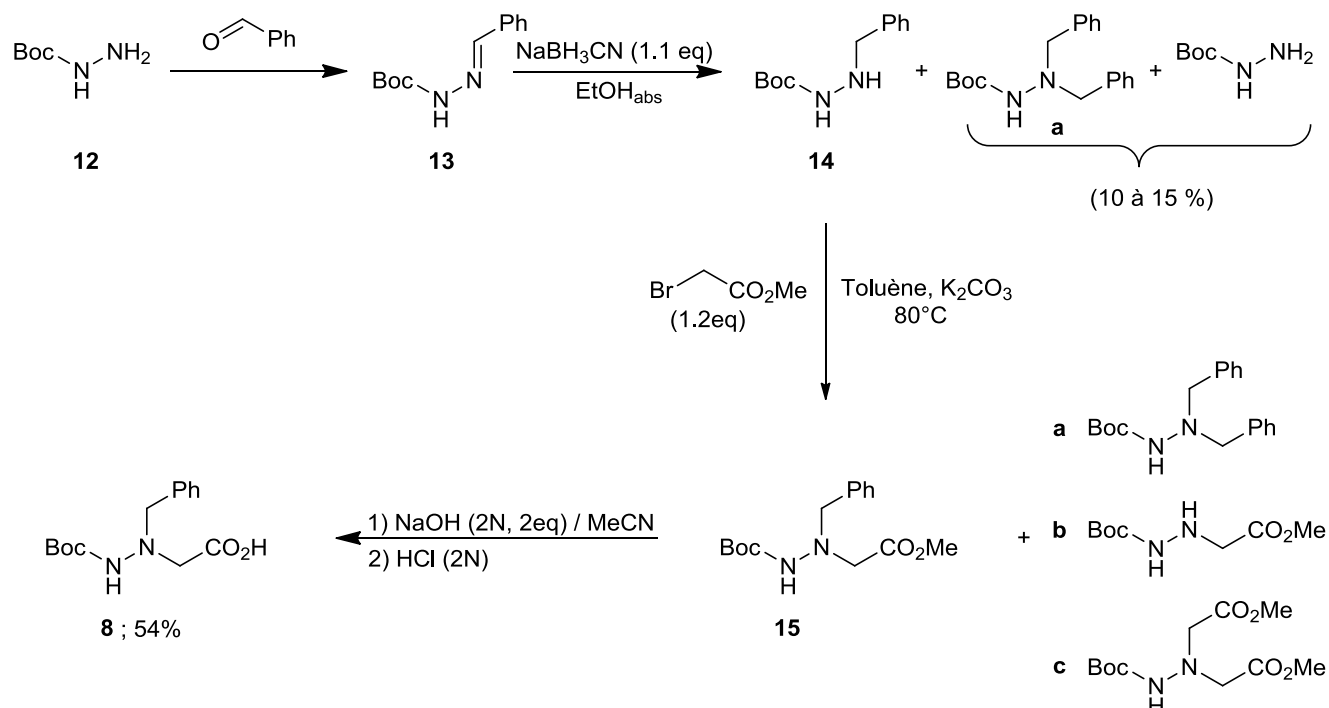
Dans un ballon de taille adaptée le composé acide et l'EDCI (l'ajout d'HOBT et le nombre d'équivalent est à adapter en fonction des composés de départ) sont solubilisé dans du dichlorométhane. Après dix minutes sous agitation magnétique le composé ester N-déprotégé, préalablement solubilisé dans un minimum de dichlorométhane, est ajouté en une fois à la solution. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant une nuit. Le ballon est placé dans un bain de glace puis une solution d'acide chlorhydrique molaire est ajoutée au mélange qui est laissé sous vive agitation magnétique pendant dix minutes. Ce lavage permet l'élimination du composé ester N-déprotégé n'ayant pas réagi et de l'HOBT lorsqu'il est utilisé. Il est possible que l'HOBT précipite, dans ce cas il est filtré sur fritté puis les phases sont séparées dans le cas contraire les phases sont simplement séparées. La phase organique est ensuite lavée à l'eau afin d'éliminer les restes d'EDCI ainsi que sa forme urée. La phase organique est récupérée par séparation puis lavée avec une solution molaire d'hydrogénocarbonate de sodium qui permet d'éliminer l'acide n'ayant pas réagi. La phase organique est récupérée et séchée sur sulfate de sodium. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite pour donner le produit de couplage.

## Réaction de cyclisation

L'oligomère acide est obtenu selon la méthode décrite précédemment (saponification ou débenzylation du monomère ester méthylique ou benzylique). L'acide obtenu est placé dans un mélange TFA/DCM (4mL/6mL) pendant une nuit sans agitation. Le dichlorométhane et le TFA résiduels sont éliminés par évaporation sous pression réduite. L'huile obtenue est reprise dans du toluène afin de le co-évaporer avec le TFA résiduel. Cette opération est répétée avec du dichlorométhane puis de l'éther diéthylique afin d'obtenir une mousse aérée. Le dérivé trifluoroacétate est dissous dans 20 mL de dichlorométhane. A cette solution est ajoutée la triéthylamine (10eq) et le volume de dichlorométhane est complété à 100mL. Cette solution est introduite dans une ampoule à addition puis le mélange est versé au goutte à goutte, en 6 heures environ, dans un ballon contenant 1.5L de dichlorométhane, l'EDCI et l'HOBt (8eq ou 3eq pour la cyclisation de dimères). Le mélange est laissé sous vive agitation pendant au moins 16 heures (en fonction de l'encombrement des chaînes latérales). Après réduction du volume de dichlorométhane à 50mL la phase organique est lavée par 15mL d'une solution molaire d'acide chlorhydrique (lorsqu'il précipite le chlorhydrate d'HOBt est éliminé par filtration sur fritté). La phase organique est ensuite lavée deux fois avec 15mL d'eau puis deux fois 15mL d'une solution molaire d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le brut est chromatographié sur gel de silice (DCM, DCM/AcOEt 1/1, AcOEt, DCM/MeOH 9/1) pour donner l'oligomère cyclique, sauf dans le cas des cyclodimères **104** à **107** qui précipite par simple trituration du brut dans l'acétone à chaud.

## Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8**

La synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH a été décrite dans la thèse d'Arnaud Salaün.



Le tertibutylcarbazate **12** (1eq, 19.80g, 150.0mmol) en solution dans l'éther diéthylique est mis en présence du benzaldéhyde (1eq, 15.90g, 150.0mmol). Le milieu réactionnel est abandonné à température ambiante pendant une nuit. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée sur fritté et le solvant est évaporé. La Boc-benzylhydrazone **13** est obtenue avec un rendement quantitatif (33.00g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.56 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 7.36-7.42 (m, 3H,  $3\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.70-7.77 (m, 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.87 (s, 1H, CH), 7.95 (s, 1H, NH).

La Boc-benzylhydrazone **13** (1eq, 19.80g, 90.0mmol) est dissoute dans 150mL d'éthanol absolu. Sous agitation magnétique, du cyanoborohydrure de sodium (1.1eq, 6.24g, 99.0mmol) est ajouté à la solution éthanolique. Après une demi-heure d'agitation, le milieu réactionnel est acidifié par 6 à 8mL d'acide trifluoroacétique puis par une solution d'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH acide constant (pH=1) et disparition du dégagement gazeux. Le pH de la solution est ensuite neutralisé par l'ajout progressif d'hydrogénocarbonate de

sodium en poudre. A pH=9, l'éthanol est évaporé puis la phase aqueuse est extraite trois fois en présence de dichlorométhane. Les phases organiques sont alors jointes, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-benzylhydrazine **14** est obtenue avec un rendement de 86% (17.18g)

R.M.N.  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.48 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 4.00 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (bs, 1H, NH), 6.20 (bs, 1H, NH), 7.30-7.40 (m, 5H, 5xCH).

La Boc-benzylhydrazine **14** (1eq, 19.98g, 90.0mmol) et le bromoacétate de méthyle (1.2eq, 16.52g, 108.0mmol) sont mis en solution dans 150mL de toluène en présence de bicarbonate de potassium (1eq, 14.22g, 90.0mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique à 80°C pendant 72 à 96h. Le minéral est filtré sur fritté puis le toluène est évaporé. Le léger excès de bromoacétate de méthyle est éliminé par trois ou quatre évaporations en présence de toluène. Le Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **15** est obtenu sous forme d'huile avec un rendement de 80% (21.17g).

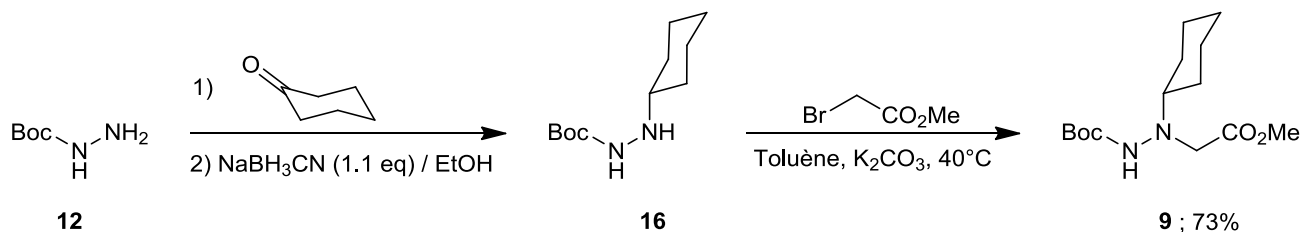
R.M.N.  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.41 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 (bs, 1H, NH), 7.30-7.43 (m, 5H, 5x $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

Le Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe (1eq, 14.70, 50.0mmol) est mis en solution dans 100mL d'acétonitrile. 50mL d'une solution de soude 2N (2eq), fraîchement préparée est alors ajoutée à la phase organique. Le milieu réactionnel est laissé sous vive agitation magnétique pendant une nuit. L'acétonitrile est évaporé. Après deux lavages à l'éther, la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=3 par une solution d'acide chlorhydrique 2N. Après deux extractions au dichlorométhane, les phases organiques sont jointes, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et le solvant évaporé. Le Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** est obtenu avec un rendement de 79% (11.06g)

Le rendement sur les quatre étapes est de 54%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.39 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.06 (s, 1H, NH), 7.37 (s, 5H, 5x $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).



**Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta$ -(cHex)-OMe 9**

Dans un ballon de 250mL le tertibutylcarbazate **12** (1eq, 40g, 302.7mmol) et la cyclohexanone (1eq, 29.66g, 302.7mmol) sont solubilisés dans 140mL d'éther diéthylique. Après 24h sous agitation magnétique l'hydrazone cristallisée est filtrée sur fritté. La Boc-cyclohexylhydrazone est obtenue avec un rendement de 93% (59.95g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.46-2.38 (m, 10H,  $5\times\text{CH}_2$ ), 1.50 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 7.52 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 500mL la Boc-cyclohexylhydrazone (1eq, 59.95g, 282.8mmol) est solubilisée dans 120mL d'éthanol à 35°C puis du cyanoborohydrure de sodium (1.3eq, 23.16g, 376.6mmol) est ajouté progressivement par portion à la solution sous agitation magnétique. Après 1h le pH est ajusté à 5-6 avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) et après 1h supplémentaire la solution est amenée à pH=1 stable avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). La solution éthanolique est laissée sous agitation magnétique pendant 1h puis neutralisée avec de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre jusqu'à pH=8-9 (ajout de 30mL d'eau pour une meilleur solubilité). L'éthanol est évaporé puis le produit est extrait au dichlorométhane, séché sur sulfate de sodium et filtré sur fritté. Le solide blanc obtenu après évaporation du solvant est lavé à l'eau puis séché au dessiccateur. La Boc-cyclohexylhydrazine **16** est obtenue avec un rendement de 96% (58.26g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.02-2.06 (m, 10H,  $5\times\text{CH}_2$ ), 1.47 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 2.79 (m, 1H, CH), 3.90 (bs, 1H, NH), 6.13 (s, 1H, NH).

La Boc-cyclohexylhydrazine **16** (1eq, 58.26g, 272.2mmol) et le bromoacétate de méthyle (1.5eq, 62.47g, 408.3mmol) sont solubilisés dans 200mL de toluène avant l'ajout de

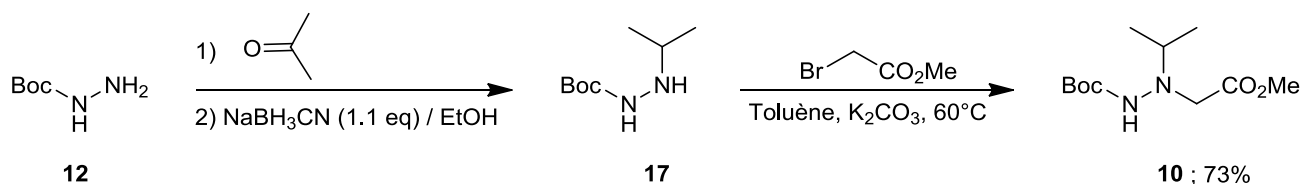
carbonate de potassium (1eq, 43.01g, 272.2mmol). Le mélange, sous agitation magnétique, est chauffé à 40°C puis la substitution nucléophile est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Après 5j d'agitation le minéral est filtré sur fritté puis le solvant est évaporé. L'excès de bromoacétate de méthyle est éliminé par quatre évaporations en présence de toluène. Pour coévaporer les restes de toluène le résidu est coévaporé au dichlorométhane (3x20mL) puis à l'éther (2x20mL). Après évaporation du solvant le Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 85% (66.18g).

Le rendement global sur les trois étapes est de 76%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.04-1.81 (m, 10H, 5x $\text{CH}_2$ ), 1.36 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 2.79 (m, 1H, CH), 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.48 (s, 1H, NH).

### Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(iPr)-OMe **10**

La synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(iPr)-OMe décrite provient de la thèse de Clémence Mocquet.

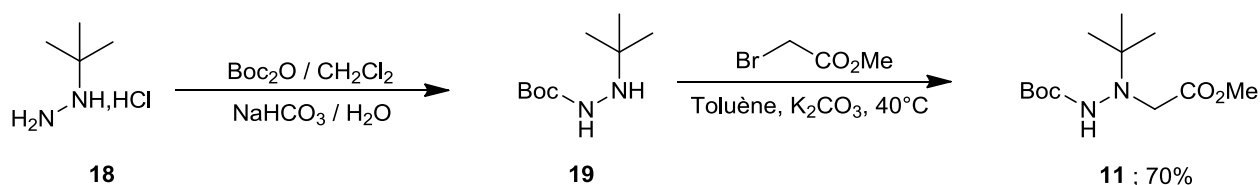


Le tertibutylcarbazate **12** (1eq, 15.50g, 117.3mmol) et l'acétone (1eq, 6.81g, 117.3mmol) sont mis en solution dans 80mL d'éther. Après 3h d'agitation deux gouttes d'acide acétique sont ajoutées pour faire précipiter l'hydrazone. L'hydrazone (1eq, 19.46g, 113.0mmol) est ensuite solubilisée dans l'éthanol absolu. Le cyanoborohydrure de sodium (1.15eq, 8.19g, 0.130.0mol) est ajouté à la solution éthanolique et après 1h30 d'agitation sont ajoutés progressivement 6mL d'acide trifluoroacétique pendant 1h30 afin d'amener le pH de la solution à 4. Une solution d'acide chlorhydrique (2N) est ensuite additionnée afin d'amener le pH de la solution à 1. La solution est laissée sous agitation pendant une heure puis neutralisée par ajout d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium. La Boc-isopropylhydrazine **17** est extraite au dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de sodium filtrée sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-isopropylhydrazine **17** est solubilisée dans 100mL de toluène. A cette solution sont ajoutés le bromoacétate de méthyle (1.2eq, 20.75g, 135.6mmol) et le carbonate de potassium (0.7eq, 12.83g, 0.081mol). Après

cinq jours d'agitation à 60°C le résidu solide est éliminé par filtration puis le toluène évaporé. Le produit brut est coévaporé au dichlorométhane (3x20mL) puis à l'éther (2x20mL) pour donner le Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **10** sous la forme d'une huile très labile avec un rendement de 73% sur trois étapes (21.10g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm): 1.02 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.15-3.19 (m, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.46 (s, 1H, NH).

### Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11**



Dans un bécher de 1L, le chlorhydrate de tertibuthylhydrazine **18** (1eq, 30g, 0.242mol) est solubilisé dans 400mL de d'hydrogénocarbonate de sodium (solution 1N). Dans un ballon de 1L le ditertibutyldicarbonate (1eq, 52.8g, 0.242mol) est solubilisé dans 400mL de dichlorométhane. La solution de chlorhydrate de tertibuthylhydrazine est additionnée dans le ballon, puis le mélange diphasique est agité vigoureusement pendant une nuit. Après séparation des phases, la quantité de solvant est réduite par évaporation jusqu'à 100mL puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration sur fritté le solvant est évaporé (limite de 40°C et 300mbar car le composé peut se sublimer au-delà de cette limite). La Boc-tertibuthylhydrazine **19** est obtenue avec un rendement de 90% (41g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.64 (bs, 1H, NH), 5.92 (s, 1H, NH).

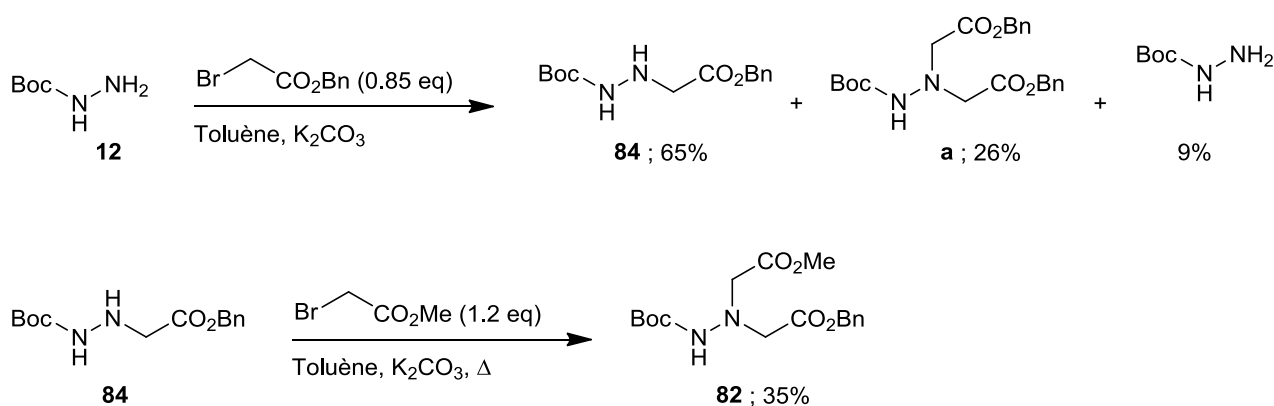
Dans un ballon de 500mL la Boc-tertibutylhydrazine **19** (1eq, 41g, 0.218mol) et le bromoacétate de benzyle (1.2eq, 60g, 0.262mol) sont solubilisés dans 150mL de toluène avant l'ajout du carbonate de potassium (1eq, 34.46g, 0.218mol). Le mélange, sous agitation magnétique, est chauffé à 40°C puis la substitution nucléophile est suivie par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Après 4 jours d'agitation le minéral est filtré sur fritté puis le toluène évaporé. L'excès de bromoacétate de méthyle est éliminé par quatre évaporations en présence de

toluène. Pour coévaporer les restes de toluène le résidu est coévaporé au dichlorométhane (3x20mL) puis à l'éther (2x20mL). Le produit précipite en trois fois dans l'éther de pétrole. Le Boc-aza $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 84% (47.67g).

Le rendement global sur les deux étapes est de 76%.

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.70 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.62 (bs, 1H, NH)

### Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn **82**



Dans un ballon de 500mL le tertibutylcarbazate **12** (1eq, 18.70g, 141.5mmol) et le bromoacétate de benzyle (0.85eq, 27.54g, 120.3mmol) sont solubilisés dans 200mL de toluène avant l'ajout du carbonate de potassium (0.85eq, 19.01g, 120.3mmol). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante puis la substitution nucléophile est suivie par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Après 4 jours d'agitation le minéral est filtré sur fritté puis le toluène évaporé. Pour éliminer les traces de toluène le résidu est coévaporé au dichlorométhane (3x20mL) puis à l'éther diéthylique (2x20mL). Après évaporation du solvant l'huile jaune pâle obtenue contient le Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** (65%), le Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn)-OBn (26%) et le tertibutylcarbazate **12** (9%). Pour éliminer le tertibutylcarbazate **12** du mélange, l'huile est solubilisée dans le dichlorométhane, puis lavée avec une solution molaire d'acide chlorhydrique. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté puis le solvant évaporé. Le Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle dans les proportions 97 / 3. La purification est répétée deux

fois dans les mêmes conditions et le Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** est obtenu avec un rendement de 57% (19.16g).

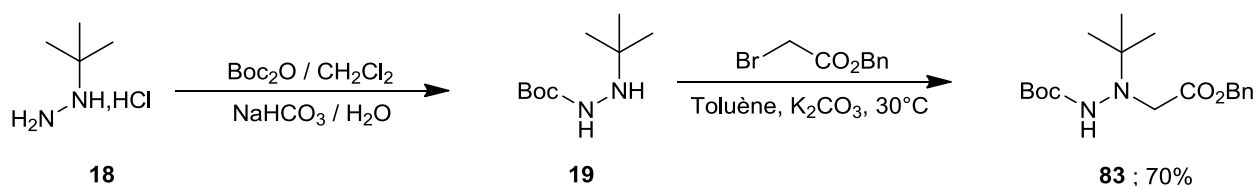
R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (bs, 1H, NH), 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.46 (bs, 1H, NH), 7.31-7.38 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

Dans un ballon de 500mL, le Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** (1eq, 36.71g, 131.1mmol) et le bromoacétate de méthyle (1.5eq, 30.09g, 196.7mmol) sont solubilisés dans 150mL de toluène avant l'ajout du carbonate de potassium (1.4eq, 29.00g, 183.6mmol). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à 70°C puis la substitution nucléophile est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Après 7 jours d'agitation le minéral est filtré sur fritté puis le toluène évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice par élution au dichlorométhane et le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ )-OBn **82** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle, qui cristallise dans le temps, avec un rendement de 61% (28.00g)

Le rendement global sur deux étapes est de 35%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.44 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.80 (bs, 1H, NH), 7.32-7.40 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

### Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ )-OBn **83**



Dans un bécher de 1L, le chlorhydrate de tertibuthylhydrazine **18** (1eq, 30g, 241.9mmol) est solubilisé dans 400mL de d'hydrogénocarbonate de sodium (solution 1N). Dans un ballon de 1L le ditertiobutyldicarbonate (1eq, 52.80g, 241.9mmol) est solubilisé dans 400mL de dichlorométhane. La solution de chlorhydrate de tertibuthylhydrazine est additionnée dans le ballon, puis le mélange diphasique est agité vigoureusement pendant une nuit. Après séparation des phases, la quantité de solvant est réduite par évaporation jusqu'à 100mL puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration le solvant est évaporé (limite de

40°C et 300mbar car le composé peut se sublimer au-delà de cette limite). La Boc-tertiobutylhydrazine **19** est obtenue avec un rendement de 90% (41g).

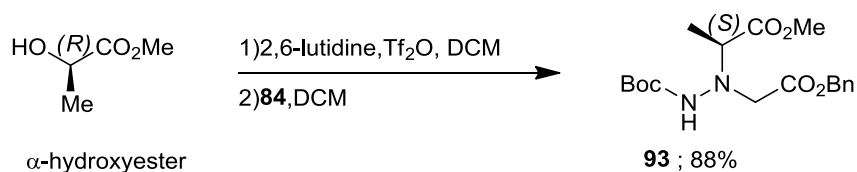
R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>) , 3.64 (bs, 1H, NH), 5.92 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 500mL la Boc-tertiobutylhydrazine **19** (1eq, 41g, 218.1mmol) et le bromoacétate de benzyle (1.2eq, 59.93g, 261.7mmol) sont solubilisés dans 150mL de toluène avant l'ajout du carbonate de potassium (1eq, 34.46g, 218.1mmol). Le mélange, sous agitation magnétique, est chauffé à 30°C puis la substitution nucléophile est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Après 4 jours d'agitation le minéral est filtré sur fritté puis le toluène évaporé. Pour coévaporer les restes de toluène le résidu est coévaporé au dichlorométhane (3x20mL) puis à l'éther (2x20mL). Le produit cristallise en deux fois dans l'éther de pétrole à 4°C. Le Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **83** est obtenu sous la forme de cristaux incolores avec un rendement de 89% (65.10g).

Le rendement global sur les deux étapes est de 80%.

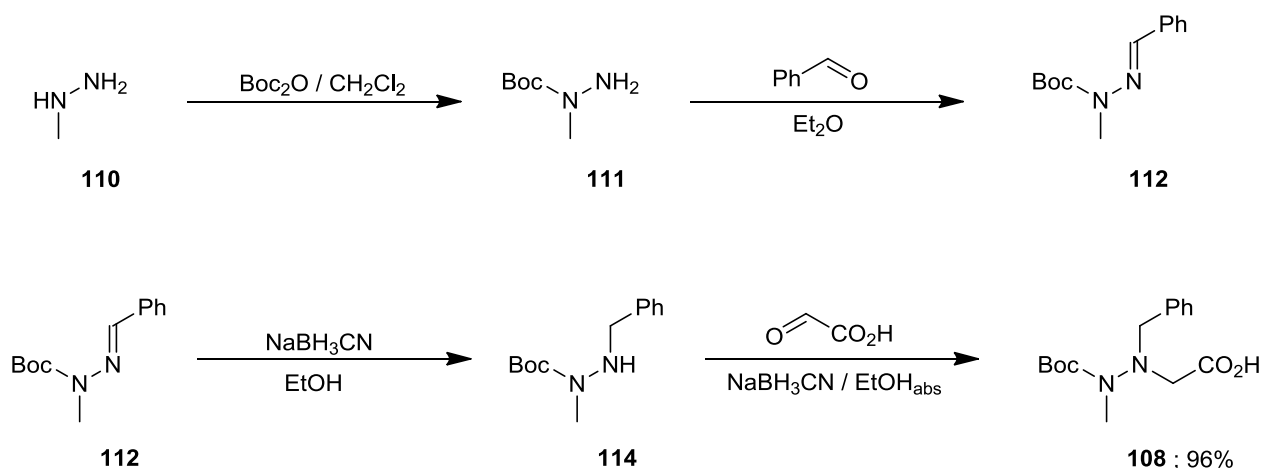
R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.12 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.72 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.56 (bs, 1H, NH), 7.33-7.39 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>)

### Synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93**



Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(H)-OBn **84** est obtenu comme décrit précédemment (pages 170-171).

Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93** est obtenu avec un rendement de 88% selon la procédure décrite dans la publication suivante : Moussodia, R.-F.; Acherar, S.; Bordessa, A.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 68, 4682–4692.

**Synthèse du monomère Boc-N(Me)-aza-β(Bn)-OH 108**

Dans un ballon de 250mL, la méthylhydrazine **110** (1eq, 4.00g, 87.0mmol) est mise en solution dans 75mL de dichlorométhane à 0°C. Du ditertiobutyldicarbonate (1eq, 18.98g, 87.0mmol) est mis en solution dans 75mL de dichlorométhane puis transvasé dans une ampoule à addition. L'addition de la solution de ditertiobutyldicarbonate à la solution de méthylhydrazine est faite au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant trois heures à température ambiante. Le volume de dichlorométhane est réduit, séché sur sulfate de sodium, filtré sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-méthylhydrazine **111** est obtenue avec un rendement de 99% (12.50g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.49 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

Dans un ballon de 250mL, la Boc-méthylhydrazine **111** (1eq, 12.50g, 85.6mmol) et le benzaldéhyde (1eq, 9.08g, 85.6mmol) sont solubilisés dans 100mL d'éther diéthylique. La solution étherée est laissée sous agitation magnétique pendant une heure. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-N(Me)-benzylhydrazone **112** est obtenue quantitativement sous la forme d'une huile pâle (20,00g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.59 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.31-8.11 (m, 6H, CH + 5x $\text{Ch}_{\text{ar}}$ ).

Dans un ballon de 250mL, la Boc-N(Me)-benzylhydrazone **112** (1eq, 20,00g, 85.5mmol) est solubilisée dans 100mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (1.1eq, 5.91g, 94.1mmol) est additionné progressivement à la solution éthanolique. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. Le mélange est acidifié jusqu'à pH=1 (stable) avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est neutralisé avec de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre jusqu'à pH=7-8 (ajout de 20mL d'eau pour une meilleur solubilité). Le solvant est évaporé puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 20mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-N(Me)-benzylhydrazine **114** est obtenue sous la forme d'huile pâle avec un rendement de 99% (19.86g).

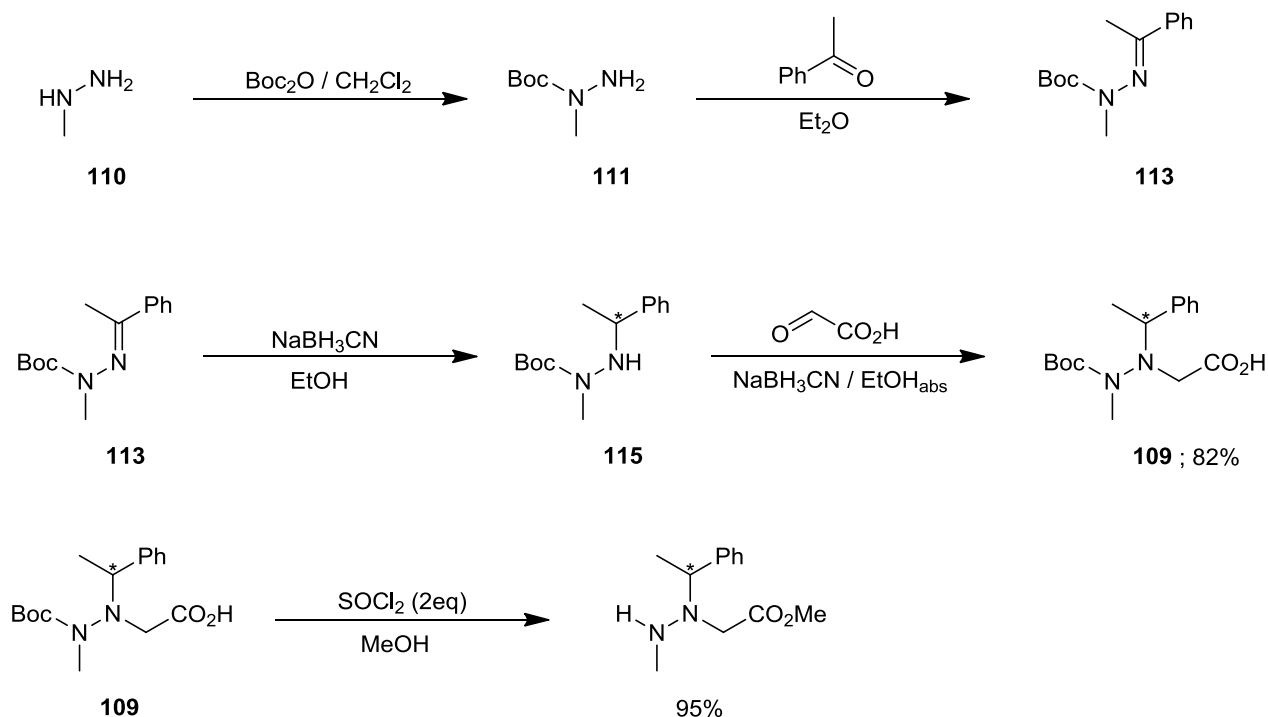
R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.49 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 2.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.31-7.38 (m, 5H, 5x $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

Dans un ballon de 250mL, la Boc-N-méthyl-benzylhydrazine **114** (1eq, 19.86g, 84.2mmol) est solubilisée dans 150mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (1.5eq, 7.99g, 126.2mmol) est additionné progressivement à la solution éthanolique. Après 10min sous agitation magnétique l'acide glyoxylique (1.5eq, 11.69g, 126.2mol) est ajouté au mélange qui est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. Le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH=1 (stable). Après 2h d'agitation de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre est ajouté jusqu'à pH=7-8 (ajout de 20mL d'eau pour une meilleur solubilité). Le solvant est évaporé puis la phase aqueuse est lavée avec 30mL d'éther diéthylique. Après séparation des phases la phase aqueuse est acidifiée avec une solution molaire d'acide chlorhydrique jusqu'à pH=3-4. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 20mL dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **108** est obtenue sous la forme d'huile pâle avec un rendement de 99% (24.45g).

Le rendement global sur les quatre étapes est de 96%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.37 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.01 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.32-7.38 (m, 5H, 5x $\text{CH}_{\text{ar}}$ )



**Synthèse du monomère Boc-N(Me)-aza- $\beta$ (MePh)-OH 109**

La synthèse de la Boc-méthylhydrazine **111** est décrite page 173.

Dans un ballon de 500mL, la Boc-méthylhydrazine **111** (1eq, 15.86g, 108.7mmol) et la 1-phényléthanone (1eq, 13.04g, 108.7mmol) sont solubilisés dans 150mL d'éther diéthylique puis quelques gouttes d'acide acétique sont ajoutées. La solution étherée est laissée sous agitation magnétique pendant une nuit. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-N(Me)-méthylphénylhydrazone **113** est obtenue sous la forme d'une huile pâle avec un rendement quantitatif (26.95g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.48 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.17-7.85 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

Dans un ballon de 250mL, la Boc-N(Me)-méthylphénylhydrazone **113** (1eq, 26.95g, 108.7mmol) est solubilisée dans 100mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (1.1eq, 7.51g, 0.120mol) est additionné progressivement à la solution éthanolique. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. Le mélange est acidifié jusqu'à

pH=1 (stable) avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est neutralisé avec de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre jusqu'à pH=7-8 (ajout de 20mL d'eau pour une meilleure solubilité). Le solvant est évaporé puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 20mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. La Boc-N(Me)- méthylphénylhydrazine **115** est obtenue sous la forme d'huile pâle avec un rendement quantitatif (27.14g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.26 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 (q, 1H, CH), 7.18-7.30 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

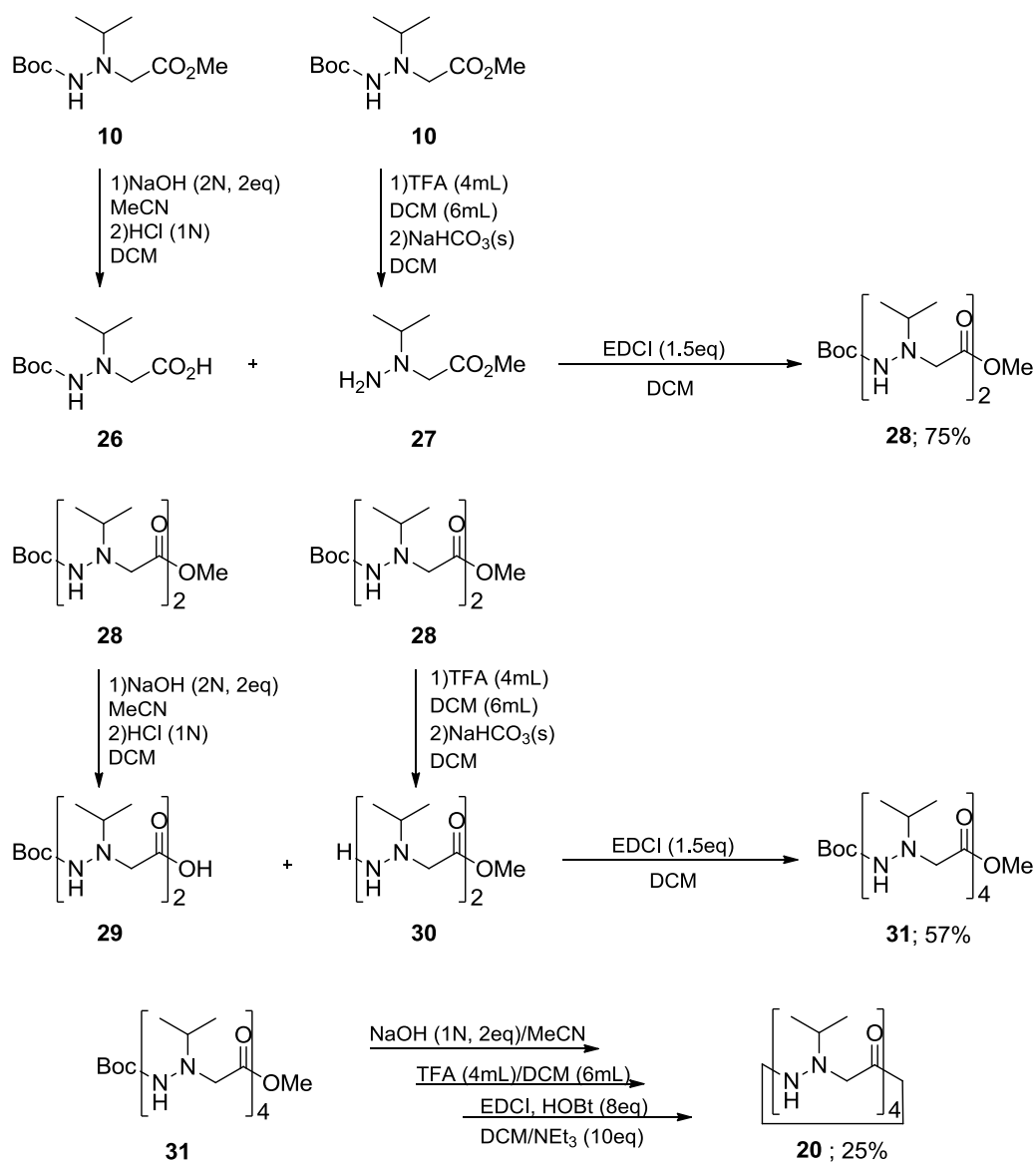
Dans un ballon de 250mL, la Boc-N(Me)- méthylphénylhydrazine **115** (1eq, 27.14g, 108.7mmol) est solubilisée dans 150mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (2eq, 13.66g, 217.4mmol) est additionné progressivement à froid (bain de glace) à la solution éthanolique. Après 10min sous agitation magnétique, le bain de glace est retiré puis l'acide glyoxylique (2eq, 20.01g, 217.4mmol) est ajouté au mélange qui est laissé sous agitation magnétique pendant trois heures. Le minéral apparu dans la solution est filtré sur fritté puis le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH=1 (stable). Après une heure d'agitation de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre est ajouté jusqu'à pH=7-8 (ajout de 20mL d'eau pour une meilleur solubilité). Le solvant est évaporé puis la phase aqueuse est lavée avec 30mL d'éther diéthylique. Après séparation des phases la phase aqueuse est acidifiée avec une solution molaire d'acide chlorhydrique jusqu'à pH=3. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 20mL dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. Le monomère Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ -(MePh)-OH **109** est obtenu sous la forme d'huile pâle avec un rendement de 82% (27.47g).

Le rendement global sur les quatre étapes est de 82%. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est inexploitable à cause des multiples conformères présents nous avons donc procédé à une inversion de protection pour contrôler le monomère Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ -(MePh)-OH **109**.

Dans un ballon de 250mL Boc-N(Me)-aza- $\beta^3$ -(MePh)-OH **109** (1eq, 3.00g, 9.7mmol) est solubilisé dans 10mL de méthanol. Du chlorure de thionyle (2eq, 2.33g, 19.5mmol) est additionné au goutte à goutte via une ampoule à addition (réaction exothermique violente). Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit. Le méthanol ainsi que le chlorure de

thionyle sont évaporés, puis le résidu est coévaporé trois fois avec 10mL de dichlorométhane. 20mL de dichlorométhane et 10mL d'eau sont ajoutés puis de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre est ajouté lentement jusqu'à pH=7-8. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté puis le solvant est évaporé. Le monomère H-N(Me)-aza- $\beta^3$ -(MePh)-OMe est obtenu sous la forme d'une huile pâle avec un rendement de 95% (2.05g)

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.43 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 (d,  $J=27.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{B}$ ), 3.55 (d,  $J=27.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{A}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09 (q, 1H, CH), 7.32-7.34 (m, 5H,  $\text{CH}_\text{ar}$ )

**Synthèse du tétramère cyclique aza- $\beta$ -(*i*Pr)<sub>4</sub> 20**

Rendement : 25%

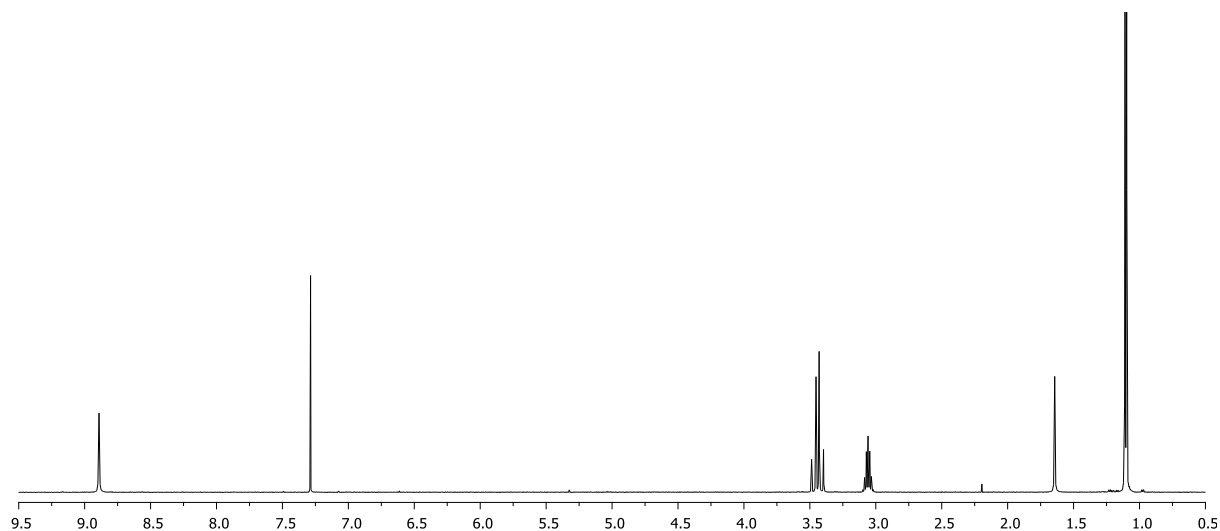
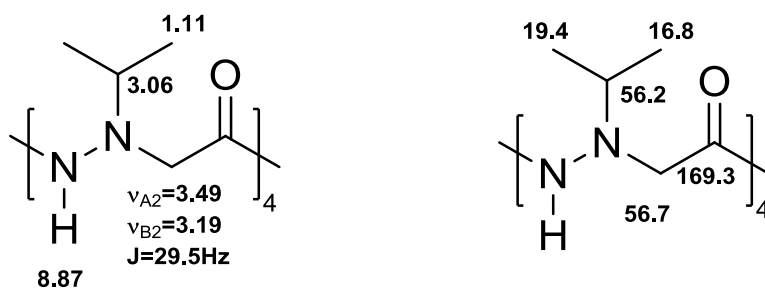
R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm): 1.11 (d,  $J$  = 6.5Hz, 24H, 8xCH<sub>3</sub>), 3.06 (hept,  $J$  = 6.5Hz, 4H, 4xCH), 3.40 (d,  $J$  = 15.0Hz, 4H, 4xCH<sub>A</sub>), 3.45 (d,  $J$  = 15.0Hz, 4H, 4xCH<sub>B</sub>), 8.87 (s, 4H, 4xNH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 16.8 (4xCH<sub>3</sub>), 19.4 (4xCH<sub>3</sub>), 56.2 (4xCH), 56.7 (4xCH<sub>2</sub>), 169.3 (4xCO).

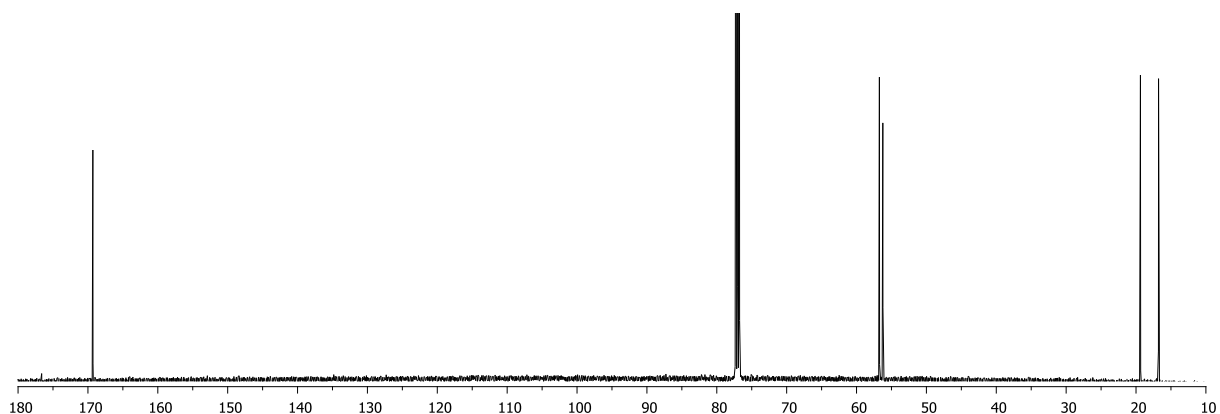
Spectrométrie de masse:  $[M+Na]^+$  m/z théorique: 479.307022

m/z trouvé: 479.3076

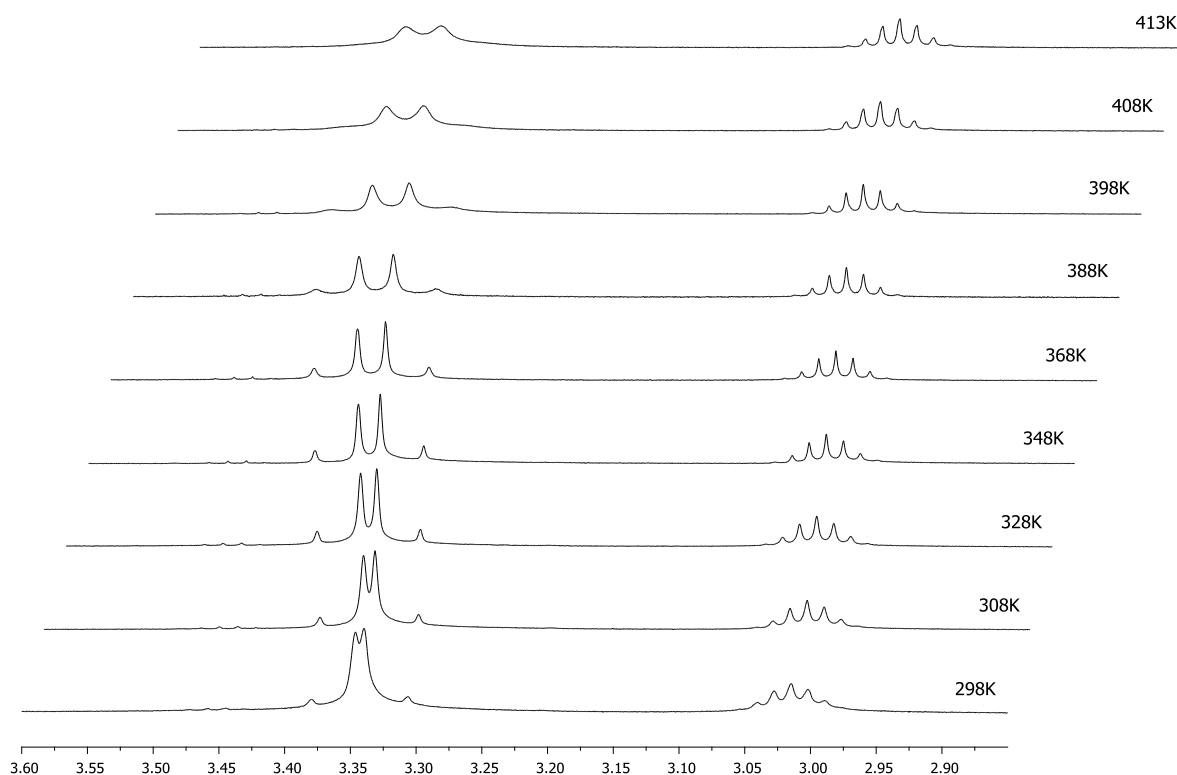
Masse moléculaire et formule brute: 456.583 g/mol ( $C_{20}H_{40}N_8O_4$ )



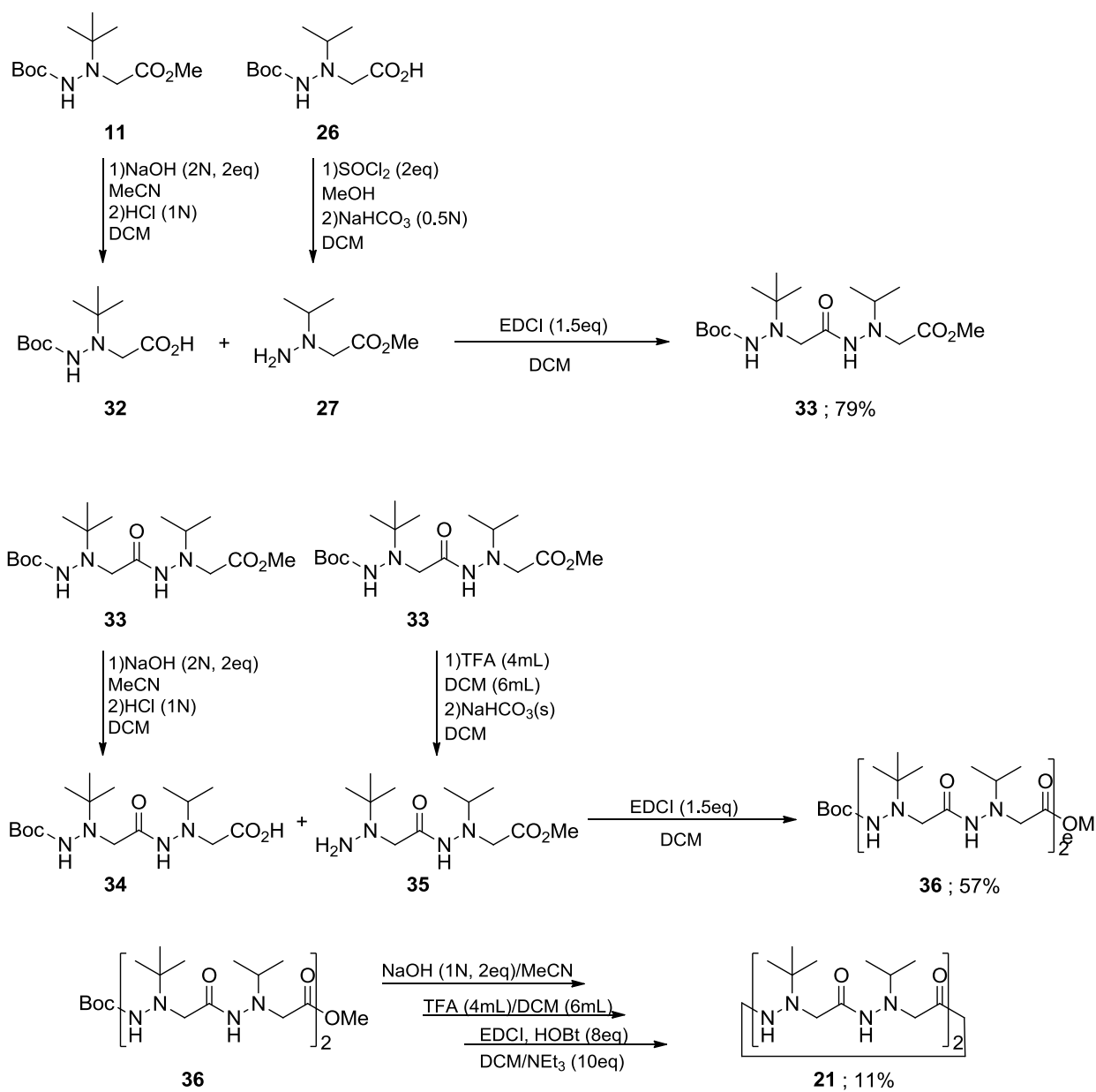
Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $i$ Pr) $_4$  20 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $i$ Pr) $_4$  20 (125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $i\text{Pr}$ ) $_4$  entre 298K et 413K 20 (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

**Synthèse du tétramère cyclique aza- $\beta$ -(*t*Bu-*i*Pr)<sub>2</sub> 21**

**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **33****

Dans un ballon de 1L, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** (1eq, 25.00g, 96.0mmol) solubilisé dans 200mL d'acétonitrile est saponifié avec 192mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** précipite à froid lors de l'acidification. Le solide est filtré sur fritté, lavé trois fois avec 20mL d'eau puis séché au dessiccateur. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 92% (21.74g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.14 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.50 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.06 (bs, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, une inversion de protection avec du chlorure de thionyle (2eq, 7.58g, 63.7mmol) est effectuée sur le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OH **26** (1eq, 7.40g, 31.9mmol) solubilisé dans 20mL de méthanol selon la procédure décrite pages 162-163. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **27** est obtenu sous la forme d'une huile jaune claire avec un rendement de 82% (3.80g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 0.98 (d,  $J = 6.4$ Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.88 (hept,  $J = 6.4$ Hz, 1H, CH), 3.13 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** (1eq, 5.00g, 20.3mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>i</sup>Pr)-OMe **27** (1eq, 2.97g, 20.3mmol) solubilisés dans 40mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 5.85g, 0.030mol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **33** est obtenu avec un rendement de 79% (6.04g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.10 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.11 (d,  $J = 6.4$ Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.28 (hept,  $J = 6.4$ Hz, 1H, CH), 3.37 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.66 (s, 1H, NH), 9.46 (s, 1H, NH).



**Synthèse du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21****

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **33** (1eq, 3.00g, 8.0mmol) solubilisé dans 30mL d'acétonitrile est saponifié avec 16mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OH **34** est obtenu avec un rendement de 86% (2.50g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.13 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.16 (hept,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H, CH), 3.44 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.83 (s, 1H, NH), 9.98 (s, 1H, NH), 12.20 (bs, 1H, OH).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **33** (3.00g, 8.0mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (9mL) / acide trifluoroacétique (6mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **35** est obtenu avec un rendement de 69% (1.52g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.01 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.03 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.84 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (hept,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H, CH), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.78 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OH **34** (1eq, 2.50g, 6.9mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)-OMe **35** (1eq, 1.90g, 6.9mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 1.60g, 0.008mol) et d'HOBt (1.5eq, 1.27g, 0.008mol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36** est obtenu avec un rendement de 57% (1.96g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.02-1.08 (m, 12H, 4xCH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.01 (hept,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H, CH), 3.20 (hept,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H, CH), 3.36 (bs, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (s, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH), 9.70 (bs, 1H, NH).

Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>-OMe **36** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> **21** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche par précipitation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 11%.

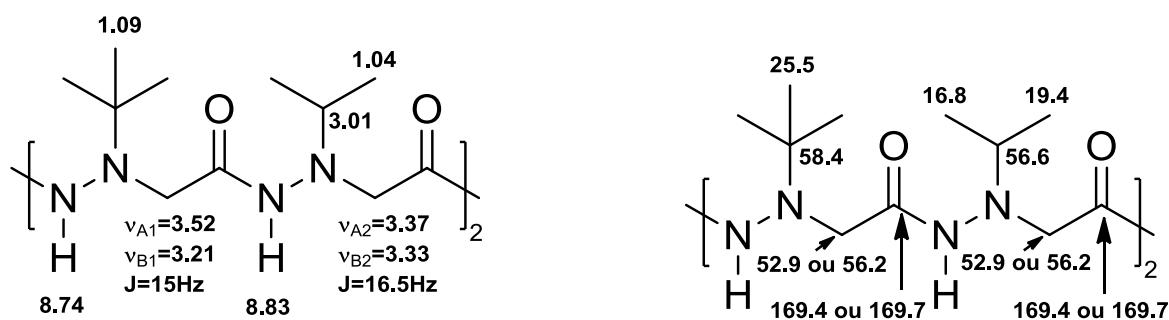
R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm): 1.04 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 12H, 4xCH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 18H, 6xCH<sub>3</sub>), 3.01 (hept,  $J$  = 6.4Hz, 2H, 2xCH), 3.21 (d,  $J$  = 15Hz, 2H, 2xCH<sub>B1</sub>), 3.33 (d,  $J$  = 16.5Hz, 2H, 2xCH<sub>B2</sub>), 3.37 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H, 2xCH<sub>A2</sub>), 3.52 (d,  $J$  = 15Hz, 2H, 2xCH<sub>A1</sub>), 8.74 (s, 2H, 2xNH), 8.83 (s, 2H, 2xNH).

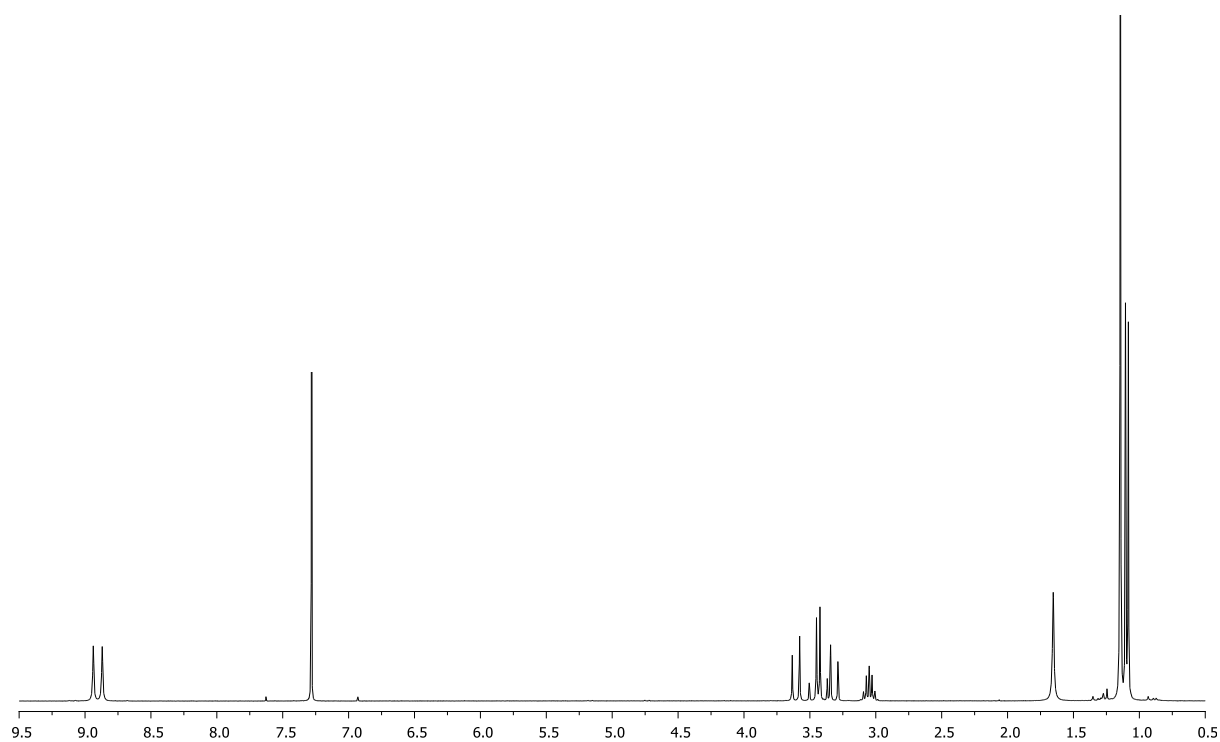
R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):16.8 (2xCH<sub>3</sub>), 19.4 (2xCH<sub>3</sub>), 25.5 (6xCH<sub>3</sub>), 52.9 (2xCH<sub>2</sub>), 56.2 (2xCH<sub>2</sub>), 56.6 (2xCH), 58.4 (2xC<sub>q</sub>), 169.4 (2xCO), 169.7 (2xCO).

Spectrométrie de masse: [M+Na]<sup>+</sup> m/z théorique: 507.338322

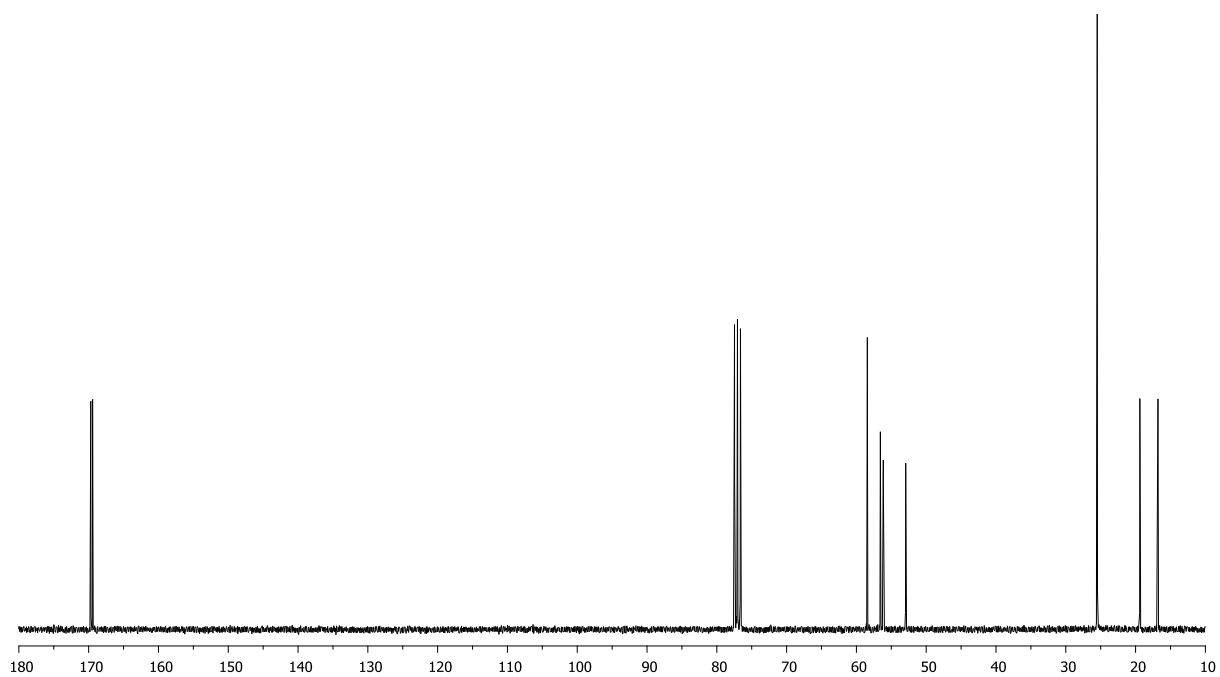
m/z trouvé: 507.3383

Masse moléculaire et formule brute: 484.636 g/mol (C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>).

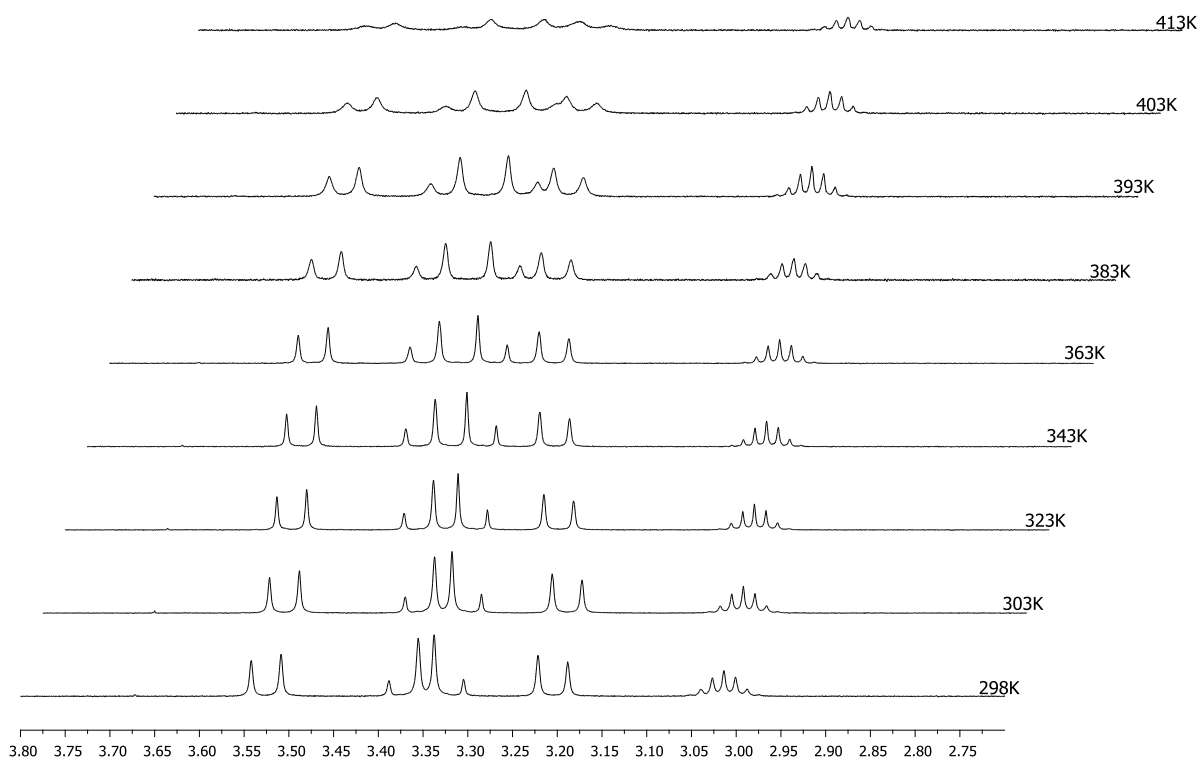




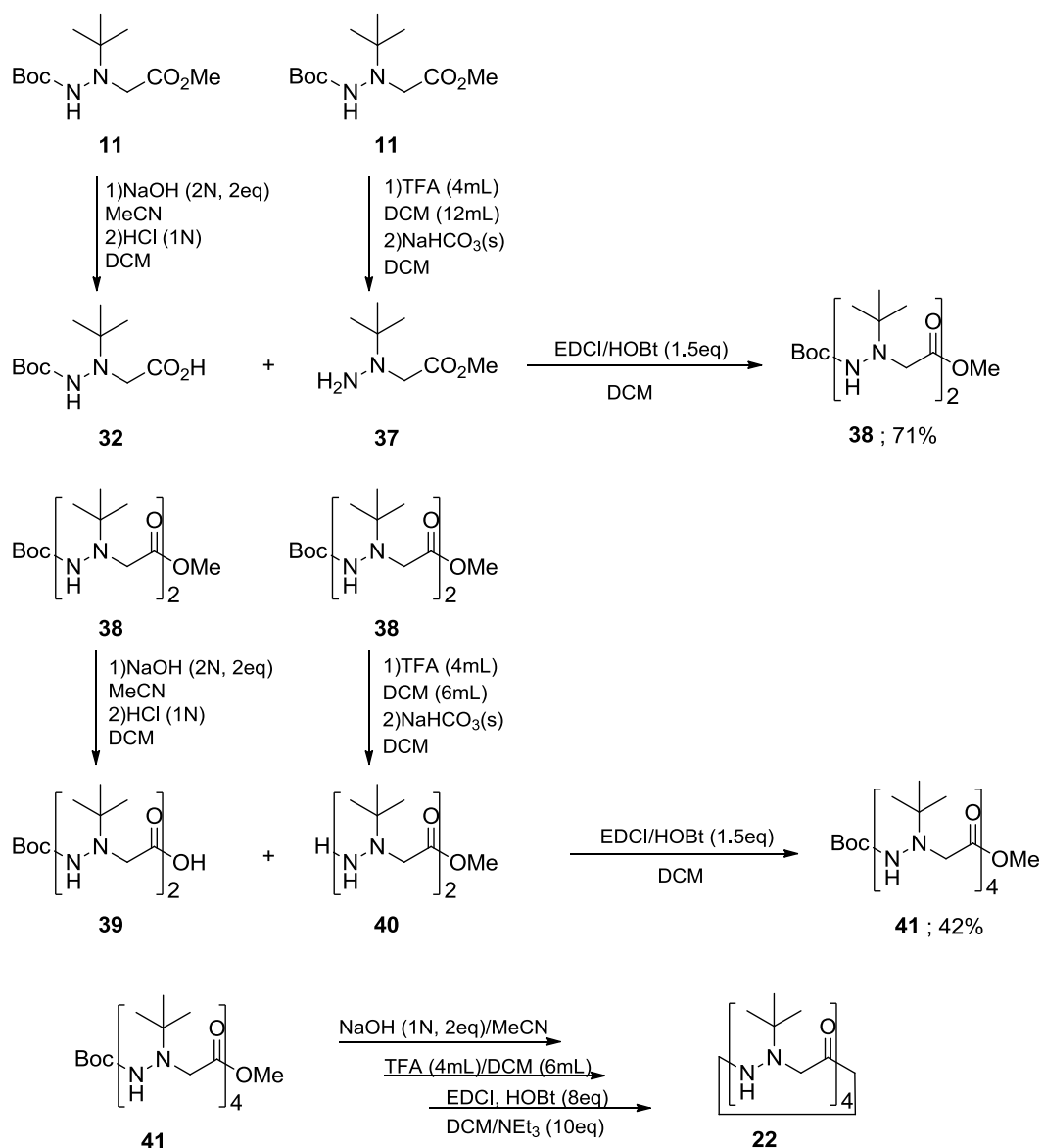
Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ - $i\text{Pr}$ ) $_2$  21 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ - $i\text{Pr}$ ) $_2$  21 (125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



**Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclotétramère aza- $\beta^3\text{-(tBu-}^i\text{Pr)}_2$  21 entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**

**Synthèse du tétramère cyclique aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> 22****Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe 38**

La synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** est décrite page 182.

Dans un ballon de 250mL, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** (10.00g, 38.4mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (25mL) / acide trifluoroacétique

(15mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **37** est obtenu sous la forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 89% (5.50g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.01 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** (1eq, 7.87g, 32.0mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **37** (1eq, 5.12g, 32.0mmol) solubilisés dans 50mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 9.22g, 48.0mmol) et d'HOBt (1.5eq, 7.58g, 48.0mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **38** précipite au congélateur dans l'éther diéthylique. Le solide est filtré sur fritté puis séché à l'étuve. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **38** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 71% (8.76g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.34 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.77 (s, 1H, NH), 9.26 (s, 1H, NH).

### Synthèse du cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> **22**

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **38** (1eq, 3.00g, 7.7mmol) solubilisé dans 30mL d'acétonitrile est saponifié avec 15.5mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OH **39** est obtenu avec un rendement de 96% (2.78g, 7.4mmol).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.12 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.44 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 5.75 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 12.35 (bs, 1H, OH)

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **38** (3.00g, 7.7mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (6mL) / acide trifluoroacétique (4mL) selon la

procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **40** est obtenu avec un rendement de 71 % (1.59g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.94 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.78 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OH **39** (1eq, 2.06g, 5.5mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **40** (1eq, 1.59g, 5.5mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (2eq, 2.12g, 11.0mmol) et d'HOBT (2eq, 1.74g, 11.0mmol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-OMe **41** précipite dans l'éther diéthylique. Le solide est filtré sur fritté puis séché à l'étuve. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-OMe **41** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 57 % (2.03g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.10 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.34 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.46 (d,  $J$  = 6Hz, 1H, CH<sub>B</sub>), 3.49 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.51 (d,  $J$  = 6Hz, 1H, CH<sub>A</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (s, 1H, NH), 9.63 (s, 1H, NH), 9.71 (bs, 1H, NH), 9.98 (bs, 1H, NH).

Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-OMe **41** est cyclisé en quarante heure selon la procédure décrite page 164. Le cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> **22** est obtenu en mélange avec le cyclotétramère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>-N-oxyde **22'** et n'a pu être isolé mais ses signaux en RMN <sup>1</sup>H du composé **22** sont nettement attribuables.

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm): 1.13 (s, 36H, 12xCH<sub>3</sub>), 3.32 (d,  $J$  = 18Hz, 4H, 4xCH<sub>B</sub>), 3.58 (d,  $J$  = 18Hz, 4H, 4xCH<sub>A2</sub>), 8.92 (s, 4H, 4xNH).

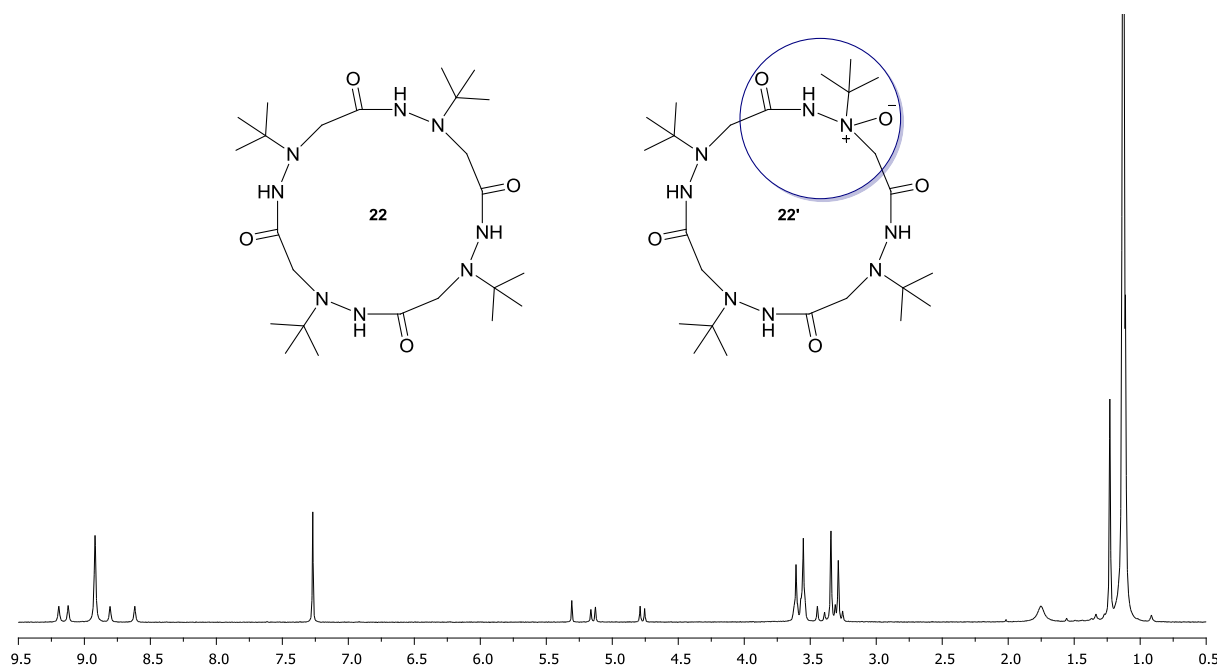
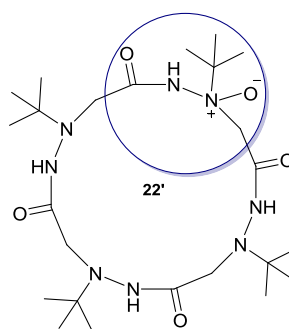
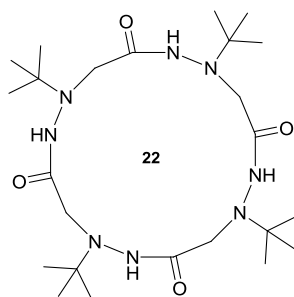
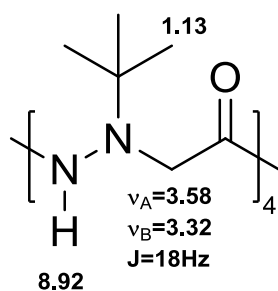
Spectrométrie de masse: [M+Na]<sup>+</sup> m/z théorique: 535.36962

m/z trouvé: 535.3697

[M'+Na]<sup>+</sup> m/z théorique: 551.36454

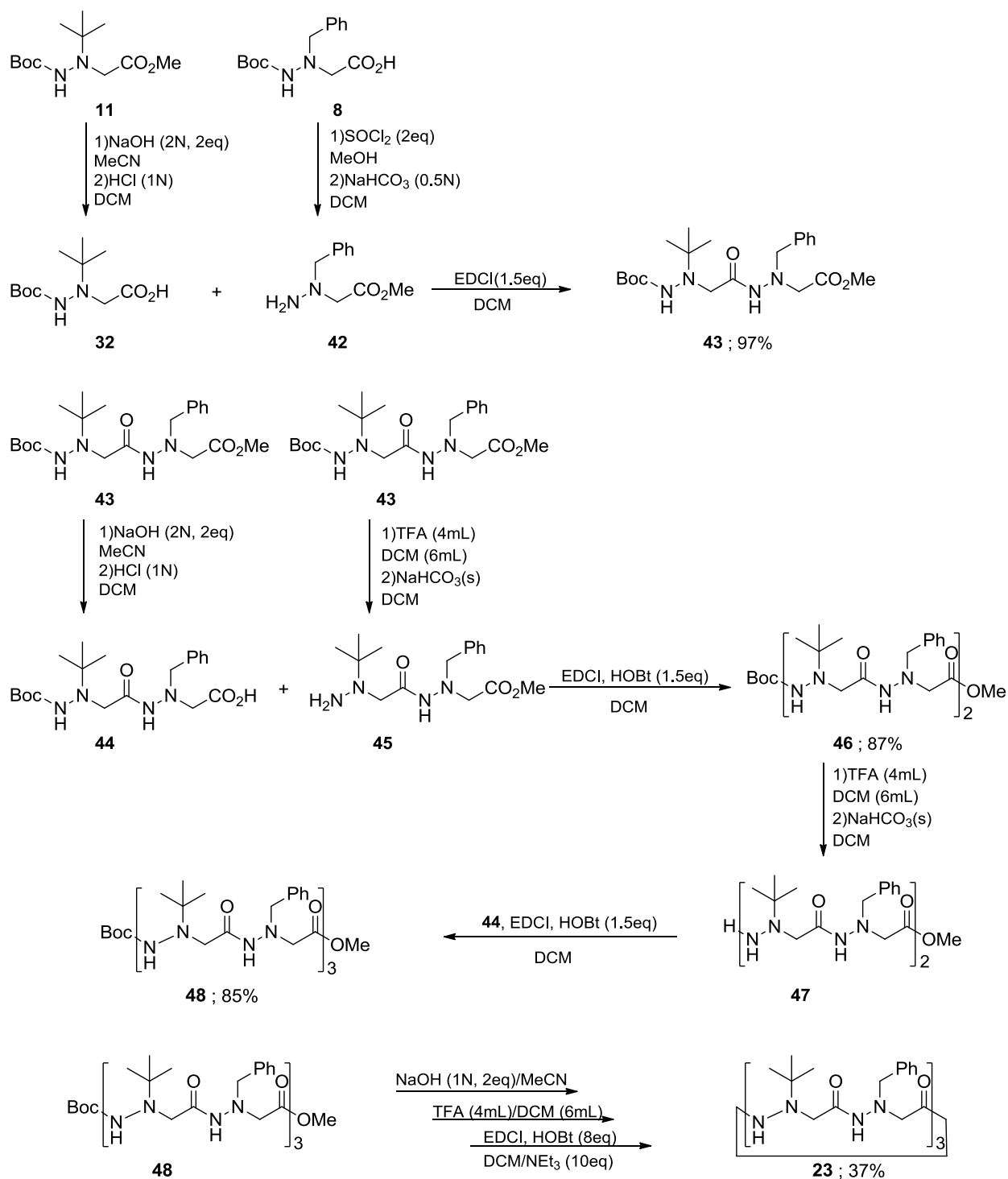
m/z trouvé: 551.3643

Masse moléculaire et formule brute: 512.689 g/mol ( $C_{24}H_{48}N_8O_4$ ).



Spectre RMN  $^1\text{H}$  des cyclotétramères aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub> 22 et aza- $\beta^3$ -( $^t\text{Bu}$ )<sub>4</sub>-N-oxyde 22'  
(300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta$ -(*t*Bu-Bn)<sub>3</sub> 23**

**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe 43**

La synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** est décrite page 182.

Dans un ballon de 250mL, une inversion de protection avec du chlorure de thionyle (2eq, 11.90g, 100mmol) est effectuée sur le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** (1eq, 14.00g, 49.9mmol) solubilisé dans 70mL de méthanol selon la procédure décrite pages 162-163. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** est obtenu sous la forme d'une huile jaune claire avec un rendement de 98% (9.50g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.25 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.65 (bs, 1H, NH), 7.26-7.36 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OH **32** (1eq, 11.41g, 46.3mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** (1eq, 9.00g, 46.3mmol) solubilisés dans 40mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 13.36g, 69.5mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** précipite dans l'éther de pétrole. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 97% (19.00g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.05 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.66 (s, 1H, NH), 7.24-7.44 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 9.68 (s, 1H, NH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.2 (3xCH<sub>3</sub>), 28.2 (3xCH<sub>3</sub>), 51.6 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (C), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (C), 60.4 (CH<sub>2</sub>), 80.3 (C), 127.5 (CH<sub>p</sub>), 128.3 (CH<sub>m</sub>), 129.4 (CH<sub>o</sub>), 136.7 (C), 156.1 (CO), 168.4 (CO), 170.3 (CO).

Point de fusion 101-103°C.

**Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe 46**

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** (1eq, 10.00g, 23.7mmol) solubilisé dans 100mL d'acétonitrile est saponifié avec 48mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** précipite dans l'éther diéthylique. Après filtration le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 98% (9.48g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.03 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.83 (s, 1H, NH), 7.28-7.41 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 10.05 (s, 1H, NH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.1 (3xCH<sub>3</sub>), 28.2 (3xCH<sub>3</sub>), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 58.8 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (C), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 81.4 (C), 128.2 (CH<sub>p</sub>), 128.7 (CH<sub>m</sub>), 129.0 (CH<sub>o</sub>), 135.4 (C), 157.1 (CO), 171.1 (CO), 171.2 (CO).

Point de fusion 152-154°C.

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **43** (5.00g, 11.8mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (12mL) / acide trifluoroacétique (8mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **45** est obtenu sous la forme d'une huile jaune claire avec un rendement de 92% (3.50g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.01 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.63 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21-7.42 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 8.81 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** (1eq, 4.40g, 10.8mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OMe **45** (1eq, 3.50g, 10.8mmol) solubilisés dans 15mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 3.13g, 16.2mmol) et d'HOBt (1.5eq, 2.58g, 16.2mmol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe **46** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 87% (6.68g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.02 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.75 (s, 1H, NH), 7.18-7.41 (m, 10H, 10xCH<sub>ar</sub>), 9.69 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, NH).

### Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23**

Dans un ballon de 250mL, le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe **46** (6.68g, 9.4mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (20mL) / acide trifluoroacétique (12mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le tétramère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe **47** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 90% (5.17g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.02 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.73 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.19-7.41 (m, 10H, 10xCH<sub>ar</sub>), 8.04 (bs, 1H, NH), 9.29 (s, 1H, NH), 9.71 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)-OH **44** (1eq, 3.45g, 8.4mmol) et le tétramère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>2</sub>-OMe **47** (1eq, 5.17g, 8.4mmol) solubilisés dans 50mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 2.43g, 12.7mmol) et d'HOBt (1.5eq, 2.00g, 12.7mmol) selon la procédure décrite page 163. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 85% (7.20g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.01 (s, 18H, 6xCH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.37 (bs, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.74 (s, 1H, NH), 7.17-7.38 (m, 15H, 15xCH<sub>ar</sub>), 9.45 (s, 1H, NH), 9.63 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, NH), 9.89 (s, 1H, NH).

L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub>-OMe **48** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> **23** est obtenu par précipitation dans l'isopropanol sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 37%.

R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.01 (s, 27H, 9xCH<sub>3</sub>), 2.90 (d,  $J$  = 18 Hz, 3H, 3xCH<sub>B1</sub>), 3.33 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 3H, 3xCH<sub>B2</sub>), 3.51 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 3H, 3xCH<sub>A2</sub>), 3.52

(d,  $J = 18$  Hz, 3H, 3xCH<sub>A1</sub>), 4.02 (d,  $J = 13$ Hz, 3H, 3xCH<sub>B3</sub>), 4.04 (d,  $J = 13$ Hz, 3H, 3xCH<sub>A3</sub>), 7.25-7.41 (m, 15H, 15xCH<sub>ar</sub>), 10.41 (s, 3H, 3xNH), 10.49 (s, 3H, 3xNH).

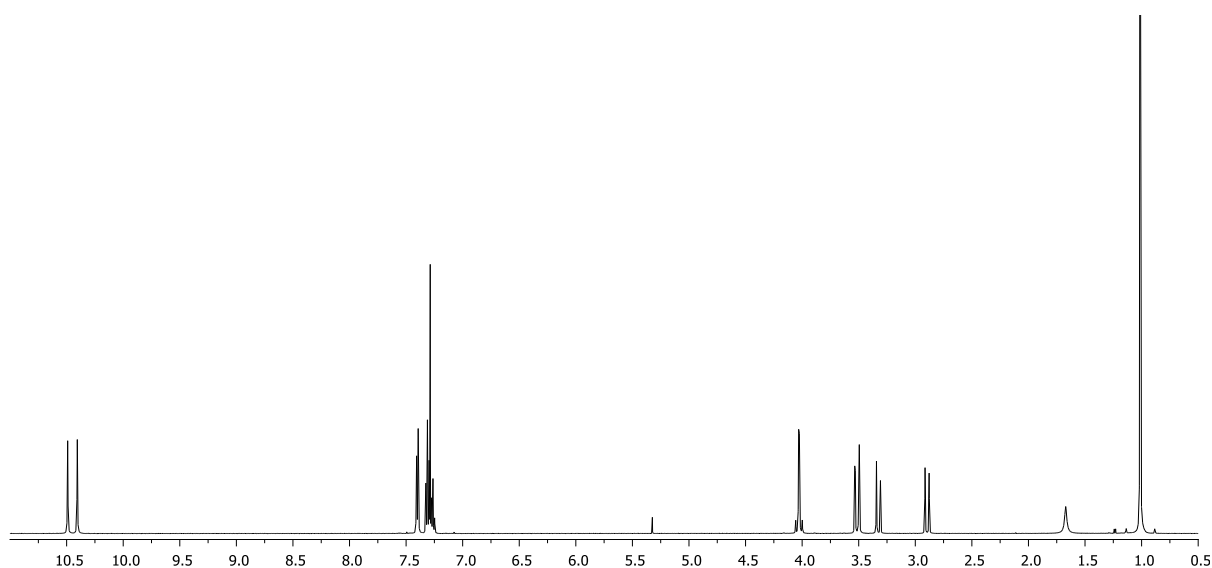
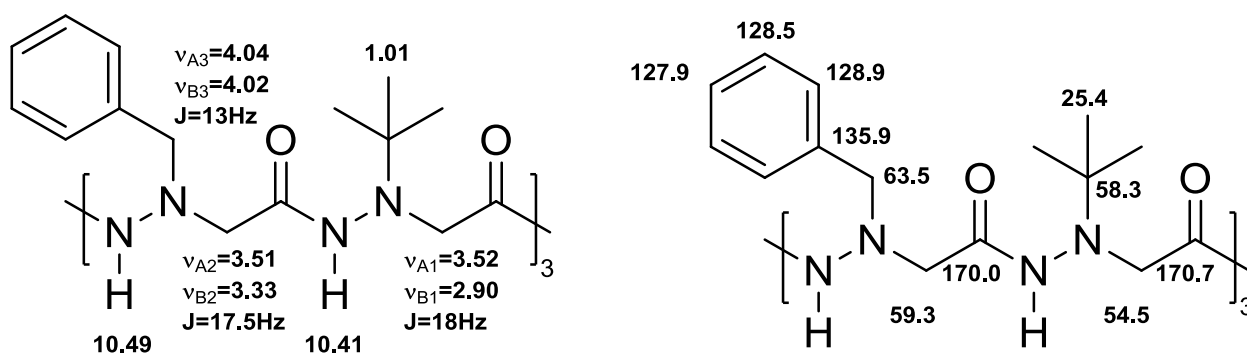
R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.4 (9xCH<sub>3</sub>), 54.5 (3xCH<sub>2</sub>), 58.3 (3xC), 59.3 (3xCH<sub>2</sub>), 63.5 (3xCH<sub>2</sub>), 127.9 (3xCH<sub>p</sub>), 128.5 (6xCH<sub>m</sub>), 128.9 (6xCH<sub>o</sub>), 135.9 (3xC), 170.0 (3xCO), 170.7 (3xCO).

Spectrométrie de masse : [M+Na]<sup>+</sup> m/z théorique : 893.51205

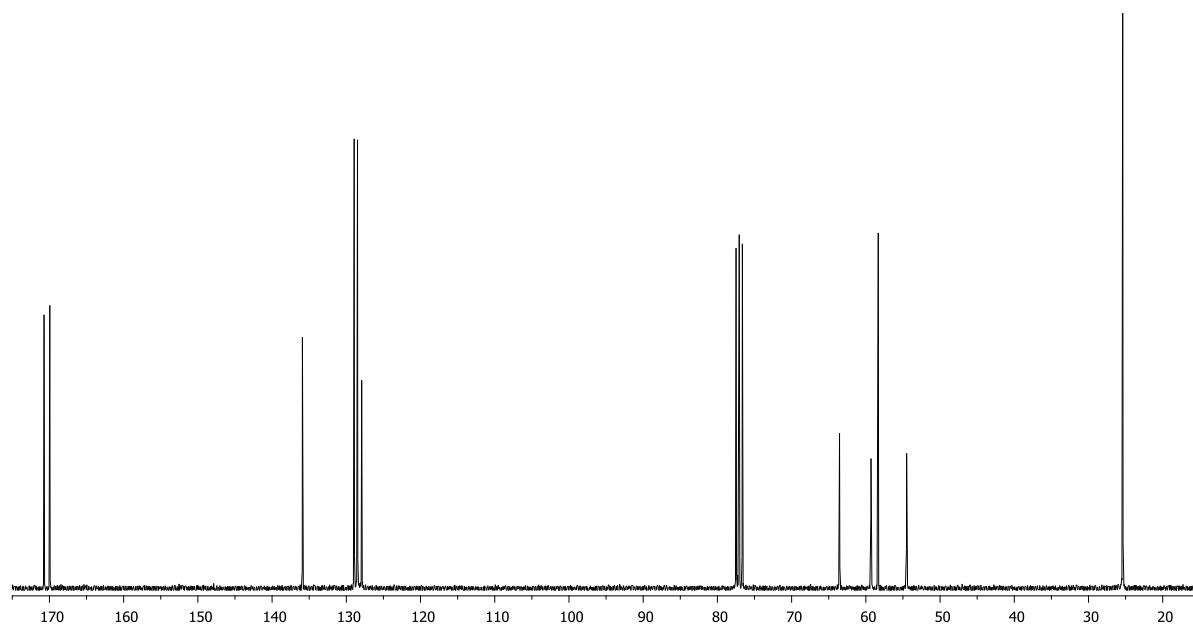
m/z trouvé : 893.5120

Masse moléculaire et formule brute : 871.082 g/mol (C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>6</sub>).

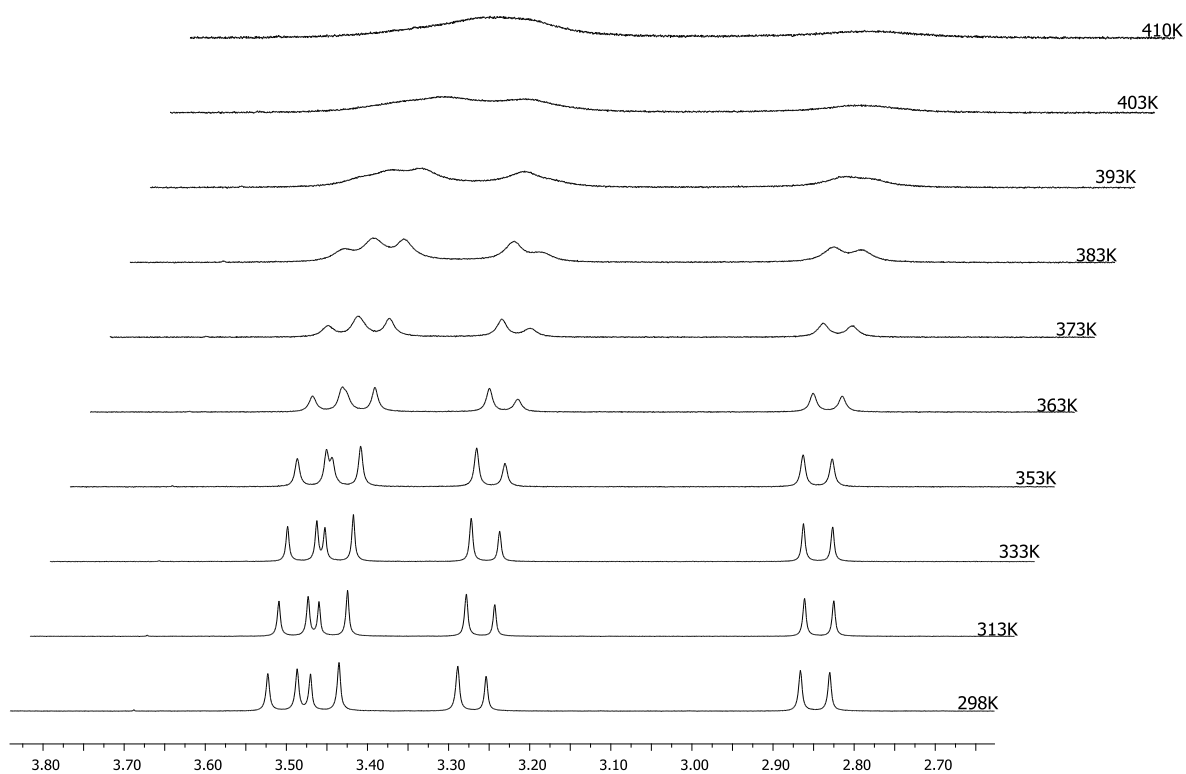
Point de fusion >260°C.



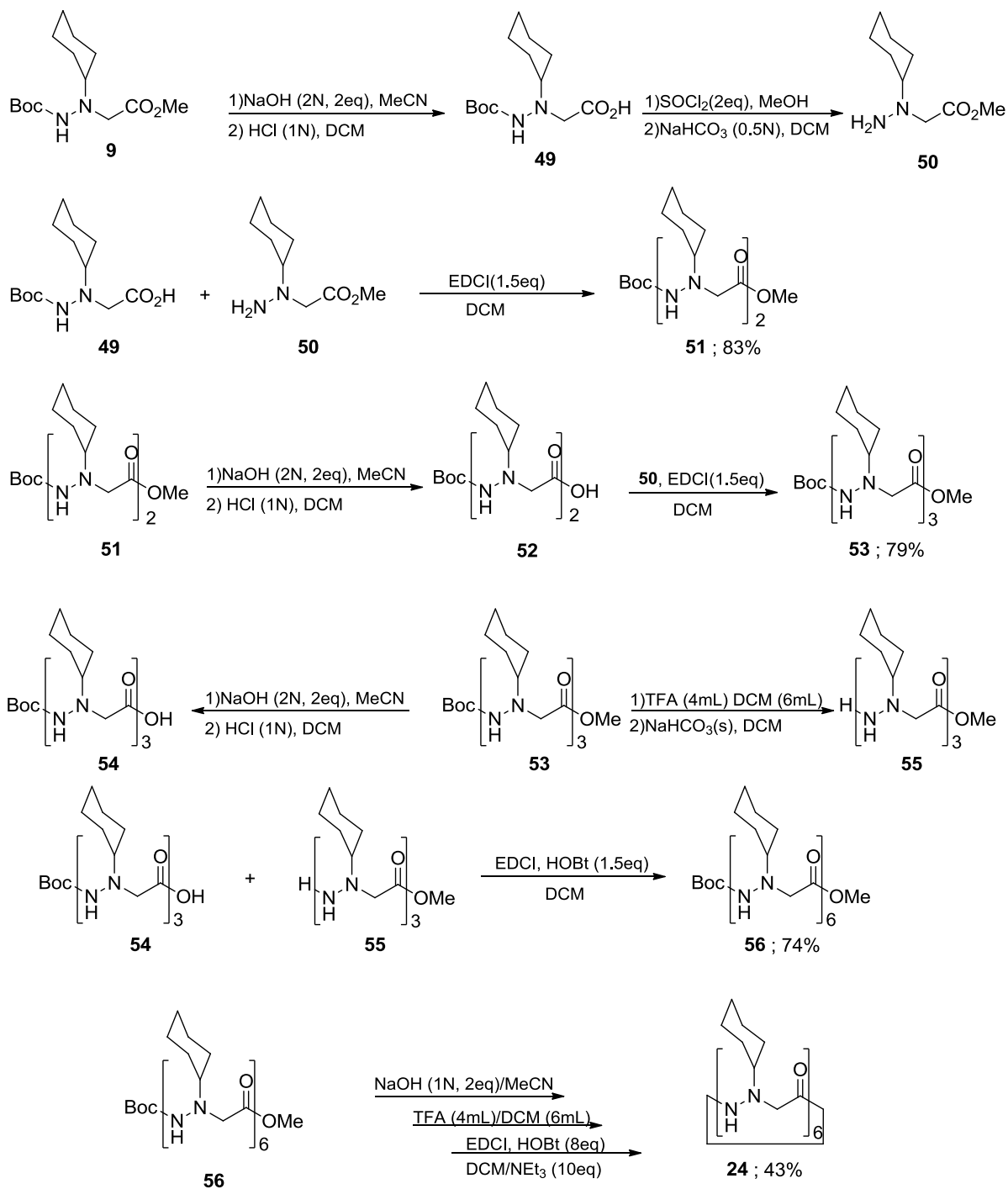
Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn)<sub>3</sub> 23 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu-Bn}$ ) $_3$  23 (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu-Bn}$ ) $_3$  23 entre 298K et 410K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

**Synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta$ -(cHex)<sub>6</sub> 24**

**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51****

Dans un ballon de 1L, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **9** (1eq, 77.86g, 0.272mol) solubilisé dans 270mL d'acétonitrile est saponifié avec 272mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** précipite dans l'éther diéthylique. Le solide est filtré sur fritté puis séché à l'étuve. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 88% (65.16g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.09-1.88 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.47 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.72 (m, 1H, CH), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, une inversion de protection avec du chlorure de thionyle (2eq, 8.75g, 0.074mol) est effectuée sur le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** (1eq, 10.00g, 0.037mol) solubilisé dans 30mL de méthanol selon la procédure décrite pages 162-163. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **50** est obtenu sous la forme d'une huile jaune claire avec un rendement de 93% (6.39g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.00-1.88 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 2.54 (m, 1H, CH), 3.24 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, CH<sub>3</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** (1eq, 9.34g, 0.034mol) et H-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **50** (1eq, 6.39g, 0.034mol) solubilisés dans 50mL dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 9.00g, 0.047mol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** précipite dans l'éther diéthylique. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 83% (12.53g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.05-1.84 (m, 20H, 10xCH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.61 (m, 1H, CH), 2.89 (m, 1H, CH), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH).



**Synthèse du trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53****

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** (1eq, 7.00g, 15.9mmol) solubilisé dans 30mL d'acétonitrile est saponifié avec 32mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** précipite lors de l'acidification. Le solide est filtré sur fritté, lavé trois fois avec 20mL d'eau puis séché au dessiccateur. le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **52** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 99% (6.70g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.09-1.91 (m, 20H, 10xCH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.63 (m, 1H, CH), 2.74 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.92 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **52** (1eq, 6.25g, 14.7mmol) et le monomère H-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OMe **50** (1eq, 2.73g, 14.7mmol) solubilisés dans 50mL dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 4.23g, 22.0mmol) selon la procédure décrite page 163. Le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53** est purifié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle dans les proportions 1/1. Le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53** est obtenu sous la forme d'une huile jaune claire avec un rendement de 79% (6.86g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.07-1.89 (m, 30H, 15xCH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.59 (m, 1H, CH), 2.62 (m, 1H, CH), 2.84 (m, 1H, CH), 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.74 (s, 1H, NH), 9.40 (s, 1H, NH), 9.45 (s, 1H, NH).

**Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24****

Dans un ballon de 250mL, Le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53** (1eq, 4.36g, 7.3mmol) solubilisé dans 20mL d'acétonitrile est saponifié avec 18mL d'une solution de soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OH **54** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 55% (2.36g).

Dans un ballon de 100mL, le trimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **53** (2.50g, 4.2mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (6mL) / acide trifluoroacétique (4mL) selon la procédure décrite pages 161-162. le trimère H-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **55** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 97% (2.01g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.07-1.89 (m, 30H, 15xCH<sub>2</sub>), 2.38 (m, 1H, CH), 2.65 (m, 1H, CH), 2.84 (m, 1H, CH), 2.98 (sb, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.12 (s, 1H, NH), 9.28 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les trimères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OH **54** (1eq, 2.36g, 4.1mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>3</sub>-OMe **55** (1eq, 2.01g, 4.1mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 1.17g, 6.1mmol) et d'HOBt (1.5eq, 0.93, 6.1mmol) selon la procédure décrite page 163. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56** précipite dans l'acétonitrile. Le solide est filtré sur fritté puis séché au dessiccateur. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56** est obtenu sous la forme d'une poudre orangée avec un rendement de 74% (3.18g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.09-1.91 (m, 60H, 30xCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.60 (m, 5H, 5xCH), 2.86 (m, 1H, CH), 3.37-3.52 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.97 (s, 1H, NH), 9.46 (s, 1H, NH), 9.57 (s, 1H, NH), 9.62 (sb, 1H, NH), 9.66 (sb, 2H, 2xNH).

L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub>-OMe **56** a été cyclisé en quarante heures selon la méthode décrite en page 164. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>6</sub> **24** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche par précipitation dans l'acétonitrile avec un rendement de 43%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm): 1.01-1.94 (m, 60H, 30x $\text{CH}_2$ ), 2.65 (tt,  $J_{aa} = 10.5$  Hz,  $J_{ae} = 3.2$  Hz, 6H, 6xCH), 3.20 (d,  $J = 29.5$  Hz, 6H, 6x $\text{CH}_A$ ), 3.50 (d,  $J = 29.5\text{Hz}$ , 6H, 6x $\text{CH}_B$ ), 10.41 (s, 6H, 6xNH).

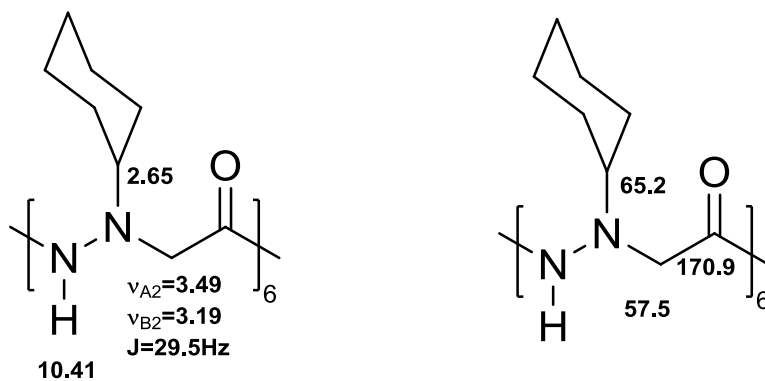
R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.2 (12x $\text{CH}_2$ ), 25.8 (6x $\text{CH}_2$ ), 27.7 (6x $\text{CH}_2$ ), 29.9 (6x $\text{CH}_2$ ), 57.5 (6x $\text{CH}_2$ ), 65.2 (6xCH), 170.9 (6xCO).

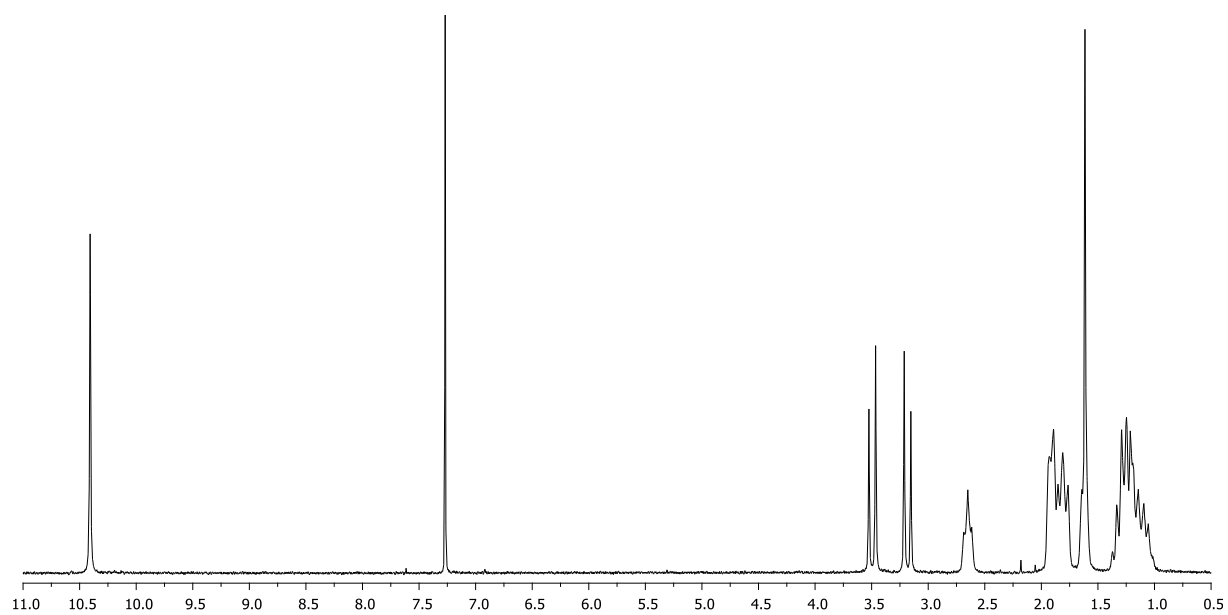
Spectrométrie de masse:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique: 947.65345

m/z trouvé: 947.6525

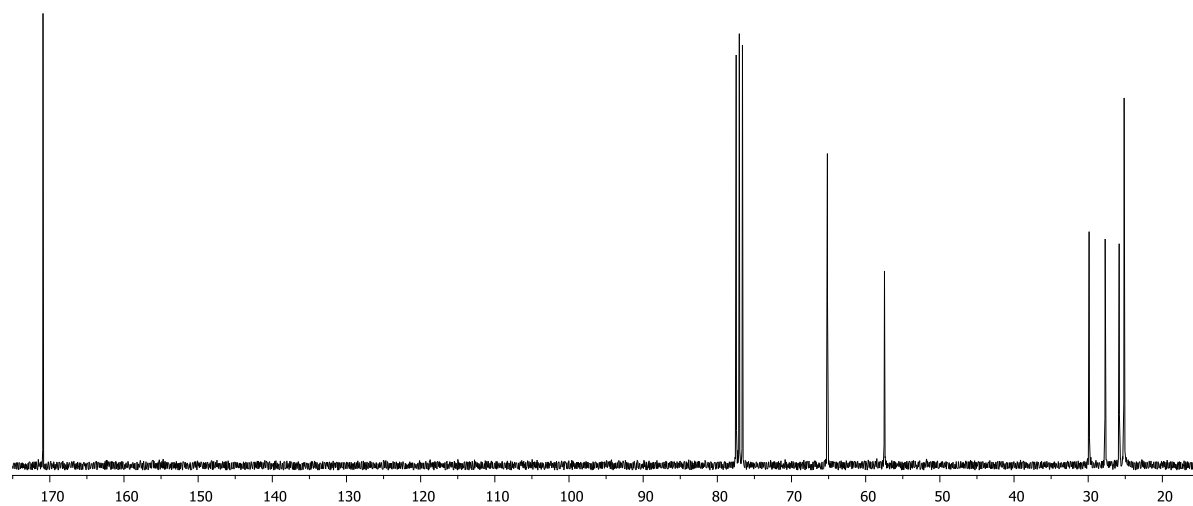
Masse moléculaire et formule brute: 925.257 g/mol ( $\text{C}_{48}\text{H}_{84}\text{N}_{12}\text{O}_6$ ).

Point de fusion  $>260^\circ\text{C}$ .

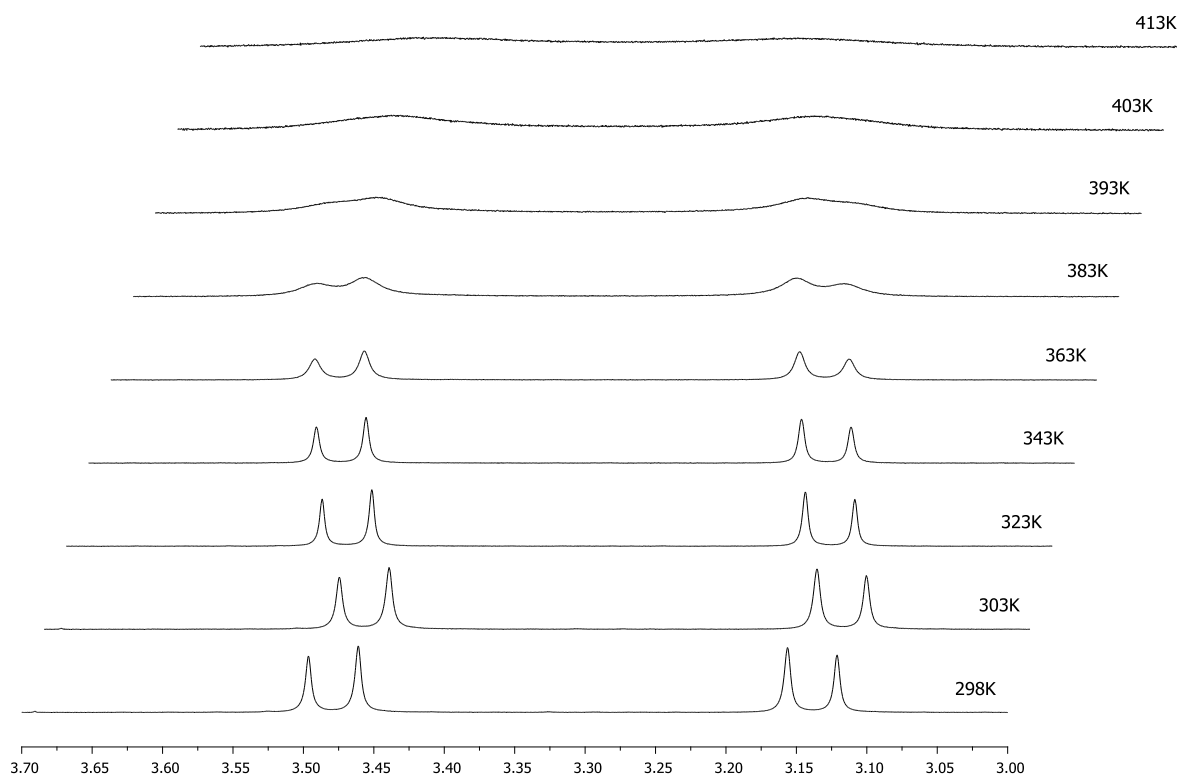




Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex) $_6$  24 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

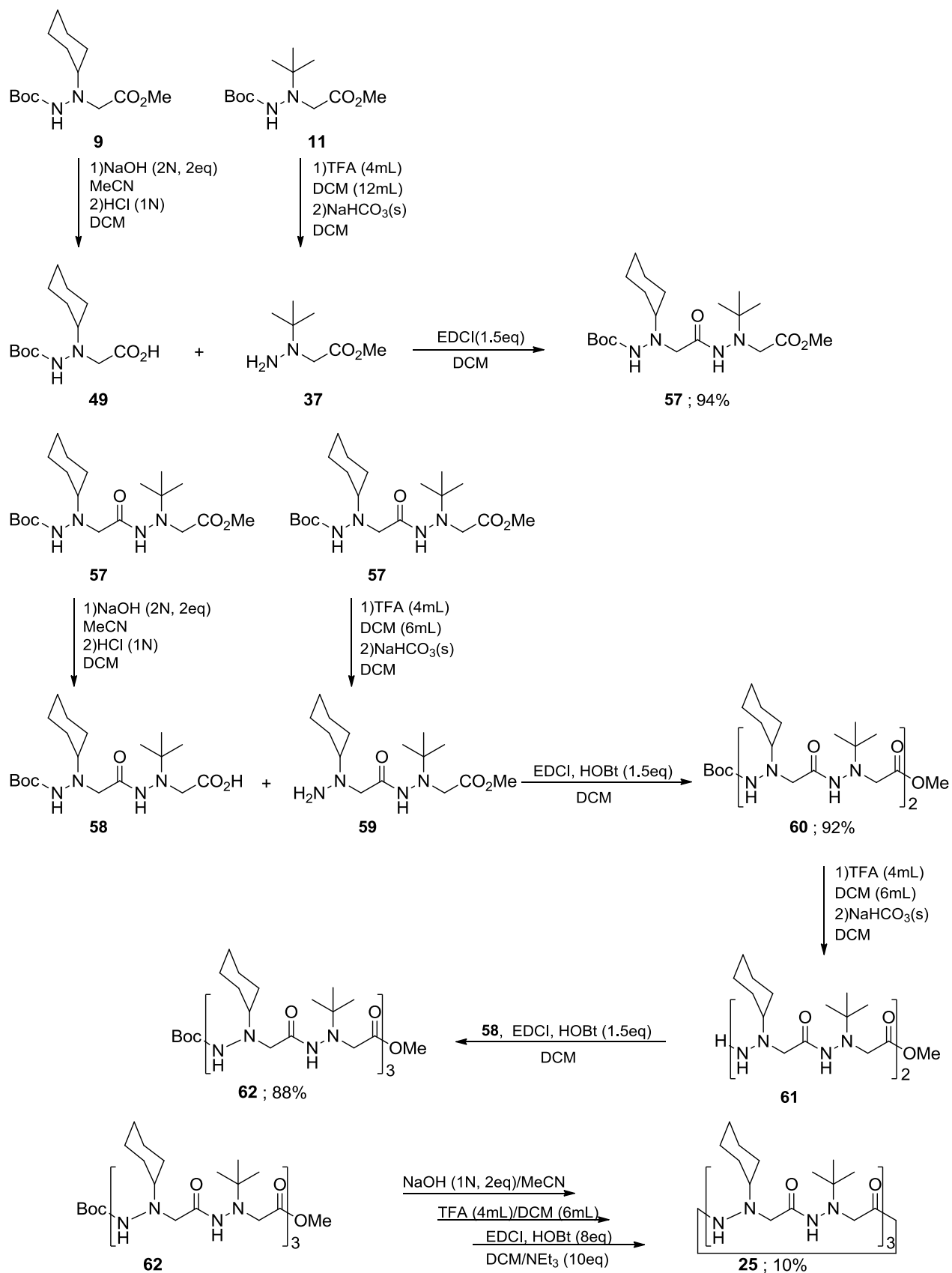


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex) $_6$  24 (125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex) $_6$  24 entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

# Synthèse de l'hexamère cyclique aza- $\beta$ -(cHex-*t*Bu)<sub>3</sub> 25



**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe 57**

La synthèse du monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** est décrite page 198.

Dans un ballon de 250mL, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **11** (10.00g, 38.4mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (25mL) / acide trifluoroacétique (15mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **37** est obtenu sous la forme d'une huile jaune clair avec un rendement de 89% (5.50g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.01 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)-OH **49** (1eq, 8.50g, 31.2mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OMe **37** (1eq, 5.00g, 31.2mmol) solubilisés dans 60mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 9.00g, 46.8mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **57** précipite dans l'éther de pétrole. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **57** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 94% (12.20g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.06-1.86 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.60 (m, 1H, CH), 3.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, NH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (3xCH<sub>3</sub>), 28.3 (3xCH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (C), 65.2 (CH), 80.6 (C), 156.2 (CO), 168.5 (CO), 170.7 (CO).

Point de fusion 107-109°C.

**Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe 60**

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **57** (1eq, 12.20g, 29.4mmol) solubilisé dans 120mL d'acétonitrile est saponifié avec 60mL d'une solution de

soude molaire (2eq) selon la procédure décrite page 161. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OH **58** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 80% (9.45g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup> M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11-1.86 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.62 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.96 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH), 12.19 (bs, 1H, OH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup> M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (3xCH<sub>3</sub>), 28.3 (3xCH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 57.35 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (C), 65.5 (CH), 81.3 (C), 156.9 (CO), 171.4 (CO), 172.6 (CO).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **57** (7.00g, 16.9mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (12mL) / acide trifluoroacétique (8mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **59** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 90% (4.76g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11-1.86 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.50 (m, 1H, CH), 3.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.64 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OH **58** (1eq, 6.05g, 15.1mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OMe **59** (1eq, 4.76g, 15.1mmol) solubilisés dans 30mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 4.37g, 22.7mmol) et d'HOBt (1.5eq, 3.59g, 22.7mmol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **60** est obtenu sous la forme de cristaux incolores avec un rendement de 92% (9.70g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.08-1.86 (m, 20H, 10xCH<sub>2</sub>), 1.10 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.60 (m, 2H, 2xCH), 3.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.85 (s, 1H, NH), 9.38 (s, 1H, NH), 9.42 (s, 1H, NH), 9.90 (s, 1H, NH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.2 (4xCH<sub>2</sub>), 25.2 (4xCH<sub>2</sub>), 25.7 (3xCH<sub>3</sub>), 25.7 (3xCH<sub>3</sub>), 25.9 (2xCH<sub>2</sub>), 28.4 (3xCH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>2</sub>),



57.6 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 58.4 (C), 65.5 (CH), 58.7 (C), 64.7 (CH), 65.6 (CH), 81.1 (C), 156.7 (CO), 169.0 (CO), 170.3 (CO), 170.3 (CO), 170.8 (CO).

### Synthèse du cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25**

Dans un ballon de 250mL, le tétramère Boc-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **60** (5.30g, 7.6mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (12mL) / acide trifluoroacétique (8mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le tétramère H-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **61** est obtenu sous la forme d'une huile orange pâle avec un rendement de 94% (4.28g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K) δ (ppm) : 1.11-2.03 (m, 10H, 5xCH<sub>2</sub>), 1.13 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.46 (m, 1H, CH) 2.62 (m, 1H, CH), 3.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.25 (s, 1H, NH), 9.41 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, le dimère Boc-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)-OH **58** (1eq, 2.87g, 7.2mmol) et le tétramère H-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OMe **61** (1eq, 4.28g, 7.2mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 2.07g, 10.7mmol) et d'HOBt (1.5eq, 1.70g, 10.7mmol) selon la procédure décrite page 163. L'hexamère Boc-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe **62** est obtenu sous la forme d'une mousse jaune claire avec un rendement de 88% (6.17g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K) δ (ppm) : 0.99-1.97 (m, 30H, 15xCH<sub>2</sub>), 1.11 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.62 (m, 3H, 3xCH), 3.38 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.63 (d, *J* = 5 Hz, 1H, CH<sub>B1</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (d, *J* = 5 Hz, 1H, CH<sub>A1</sub>), 6.45 (s, 1H, NH), 9.42 (s, 1H, NH), 9.60 (bs, 1H, NH), 9.70 (bs, 1H, NH), 9.94 (bs, 1H, NH), 10.02 (bs, 1H, NH).

L'hexamère Boc-aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OMe **62** est cyclisé en quarante heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclohexamère aza-β<sup>3</sup>-(cHex-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **25** est obtenu sous la

forme d'une poudre blanche par précipitation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 10%.

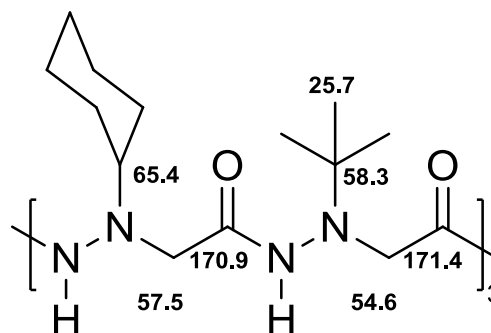
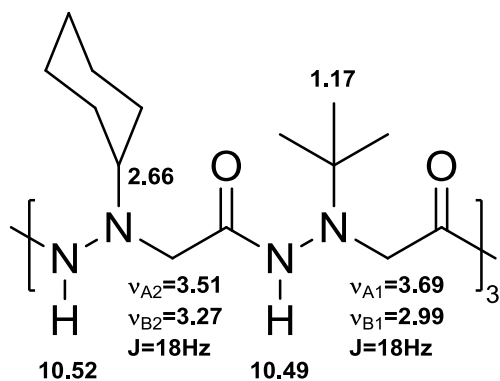
R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.08 à 1.37 (m, 15H,  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (s, 27H,  $9\times\text{CH}_3$ ), 1.63 à 1.95 (m, 15H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (d,  $J = 18$  Hz, 3H,  $3\times\text{CH}_{\text{B1}}$ ), 3.27 (d,  $J = 17.5$  Hz, 3H,  $3\times\text{CH}_{\text{B2}}$ ), 3.51 (d,  $J = 17.5$  Hz, 3H,  $3\times\text{CH}_{\text{A2}}$ ), 3.69 (d,  $J = 18$  Hz, 3H,  $3\times\text{CH}_{\text{A1}}$ ), 10.49 (s, 3H,  $3\times\text{NH}$ ), 10.52 (s, 3H,  $3\times\text{NH}$ ).

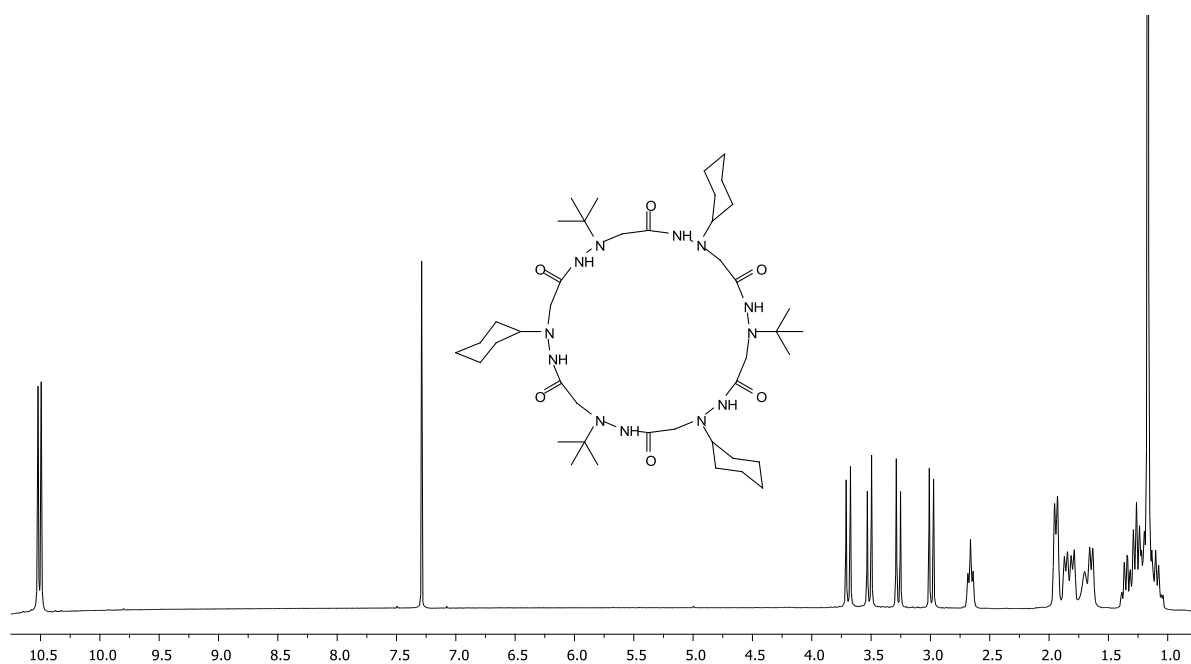
R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.2 ( $6\times\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $6\times\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $9\times\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $6\times\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $6\times\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $6\times\text{CH}_2$ ), 54.6 ( $3\times\text{CH}_2$ ), 57.5 ( $3\times\text{CH}_2$ ), 58.3 ( $3\times\text{C}$ ), 65.4 ( $3\times\text{CH}$ ), 170.9 ( $3\times\text{CO}$ ), 171.4 ( $3\times\text{CO}$ ).

Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 869.60595  
m/z trouvé : 869.6058

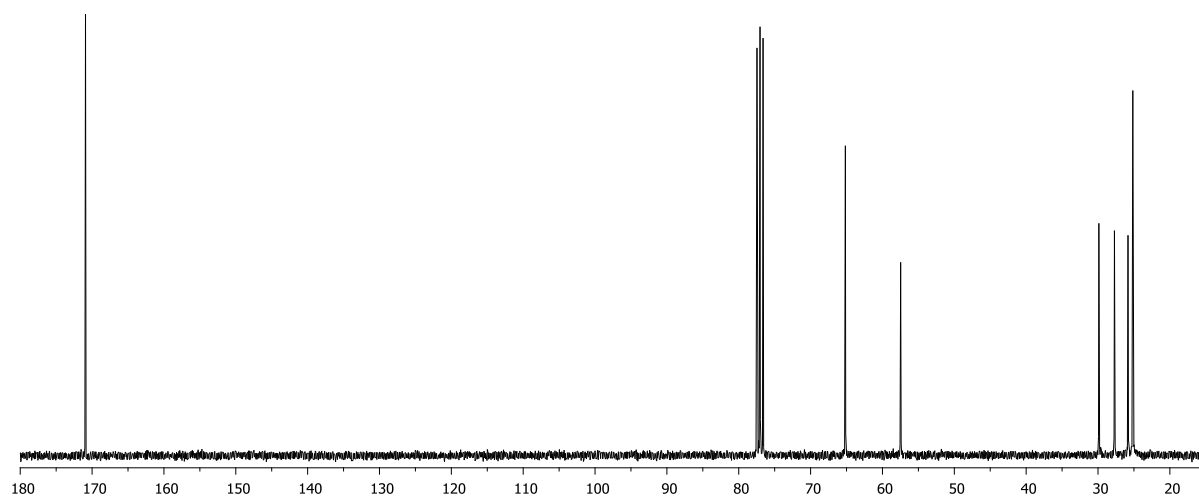
Masse moléculaire et formule brute : 847,146 g/mol ( $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{N}_{12}\text{O}_6$ ).

Point de fusion  $>260^\circ\text{C}$ .

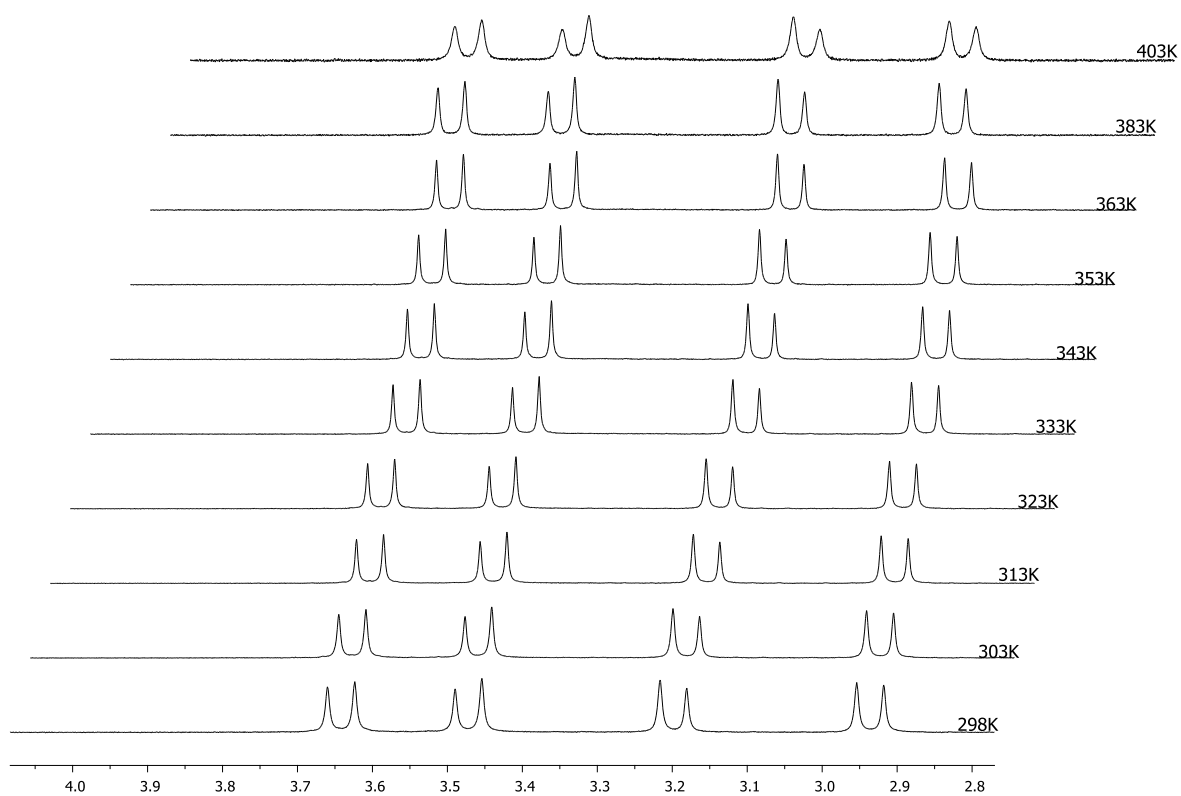




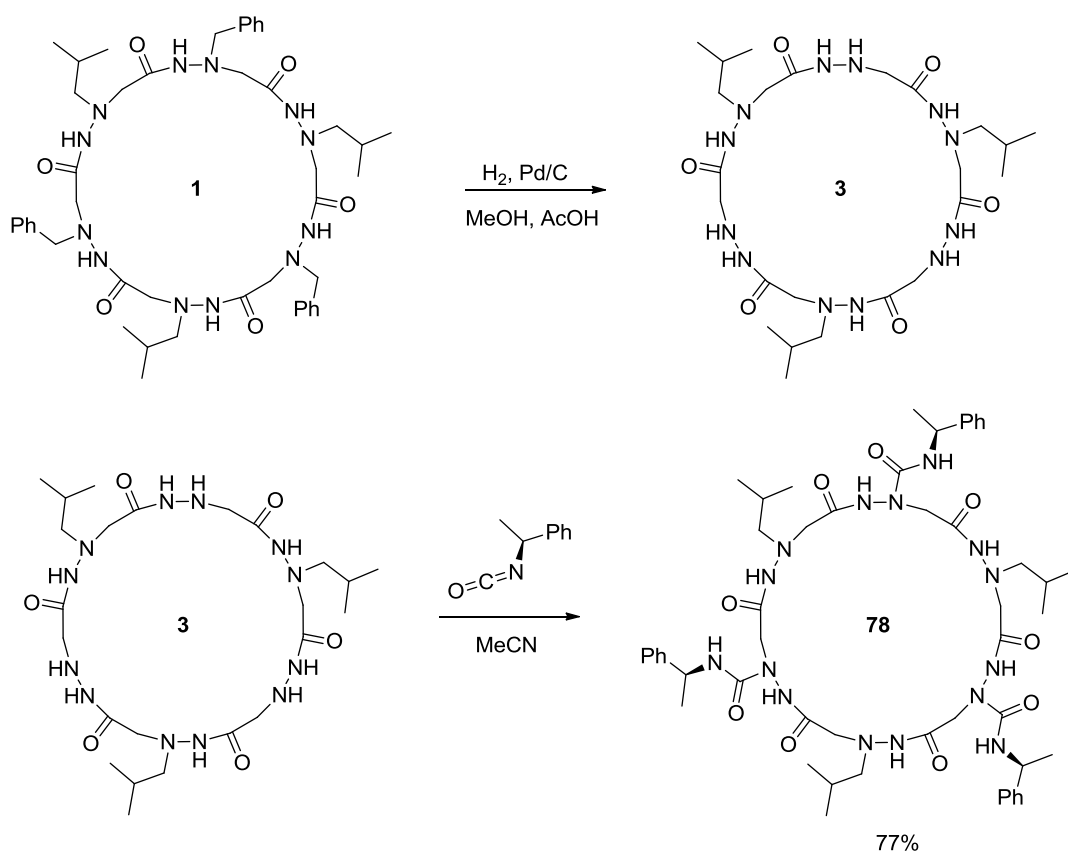
Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  25 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^t\text{Bu}$ ) $_3$  25 (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(cHex- $^{13}\text{Bu}$ ) $_3$  25 entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

**Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta$ -(iso(*S*)MeBn-*i*Bu)<sub>3</sub> 78**

Dans un ballon de 100mL, le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(Bn-*i*Bu)<sub>3</sub> **1** (1eq, 942mg, 1.1mmol) est solubilisé dans 40mL de méthanol puis du Pd/C (10% masse, 9.5mg) ainsi que trois gouttes d'acide acétique sont ajoutés la solution. Le milieu est mis sous pression de dihydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant douze heures puis filtré sur célite (rincée avec 60mL d'isopropanol). Le produit précipite après évaporation du solvant. Le solide est filtré sur fritté, trituré dans 10mL d'éther diéthylique à 4°C (directement dans le fritté), filtré à nouveau ce qui permet d'éliminer les traces d'acide acétique, puis séché à l'étuve. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(H-*i*Bu)<sub>3</sub> **3** est obtenue quantitativement sous la forme d'une poudre blanche (647mg).

R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm): 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 18H, 6xCH<sub>3</sub>), 1.68 (n, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3xCH), 2.66, (bs, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.50 (bs, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.88 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H, 3xNH), 10.25 (s, 3H, 3xNH), 10.65 (s, 3H, 3xNH).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.9 (6xCH<sub>3</sub>), 26.4 (3xCH), 54.2 (3xCH<sub>2</sub>), 61.3 (3xCH<sub>2</sub>), 67.0 (3xCH<sub>2</sub>), 169.6 (3xCO), 170.1 (3xCO).

Point de fusion: 202-204°C.

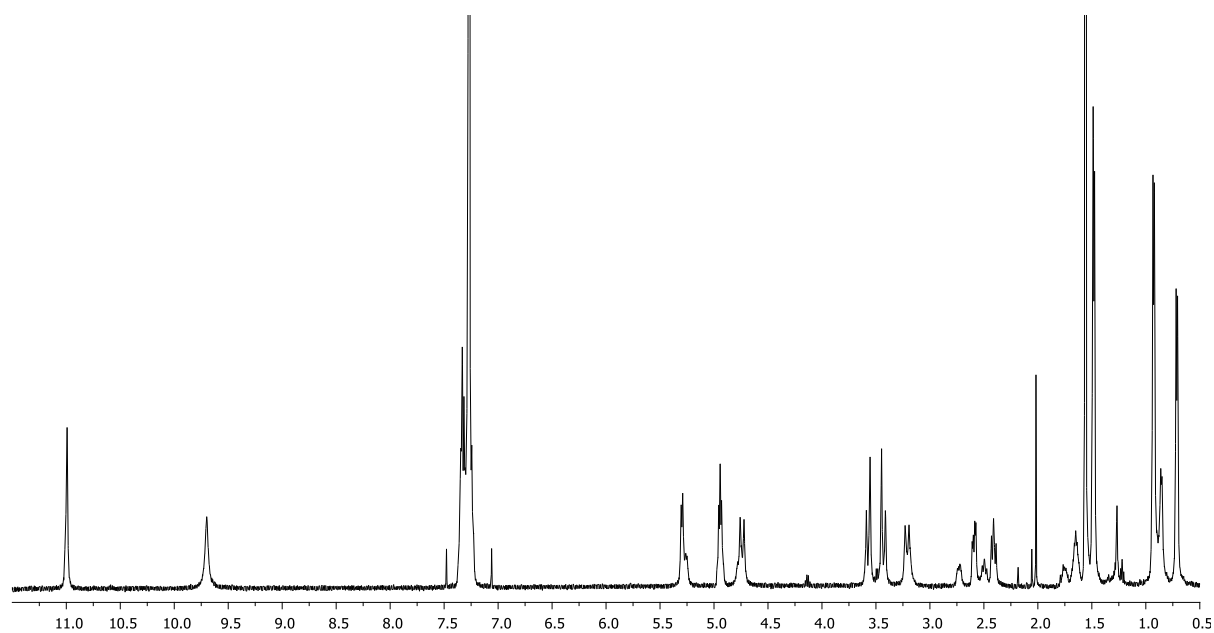
Dans un ballon de 50mL, le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(H-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **3** (1eq, 647mg, 1.1mmol) et le (*S*)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzyle isocyanate (6eq, 952mg, 6.5mmol) sont solubilisés dans 15mL d'acétonitrile. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant trois jours. Le solide formé est filtré sur fritté puis séché au dessiccateur. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(iso(*S*))MePh-<sup>i</sup>Bu)<sub>3</sub> **78** est obtenue sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 77% (857mg).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm): 0.71 (d,  $J = 6.4$  Hz, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 0.93 (d,  $J = 6.4$  Hz, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.65 (n,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 3xCH), 2.41 (dd,  $J = 11.1$  Hz, 3H, 3xCH<sub>B1</sub>), 2.59 (dd,  $J = 11.6$  Hz, 3H, 3xCH<sub>A1</sub>), 3.21 (d,  $J = 20$  Hz, 3H, 3xCH<sub>B2</sub>), 3.43 (d,  $J = 20.0$  Hz, 3H, 3xCH<sub>B3</sub>), 3.57 (d,  $J = 20.0$  Hz, 3H, 3xCH<sub>A3</sub>), 4.74 (d,  $J = 20.0$  Hz, 3H, 3xCH<sub>A2</sub>), 4.94 (m, 3H, 3xCH), 5.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 3xNH), 7.24-7.33 (m, 15H, 15xCH<sub>ar</sub>), 9.70 (s, 3H, 3xNH), 10.99 (s, 3H, 3xNH).

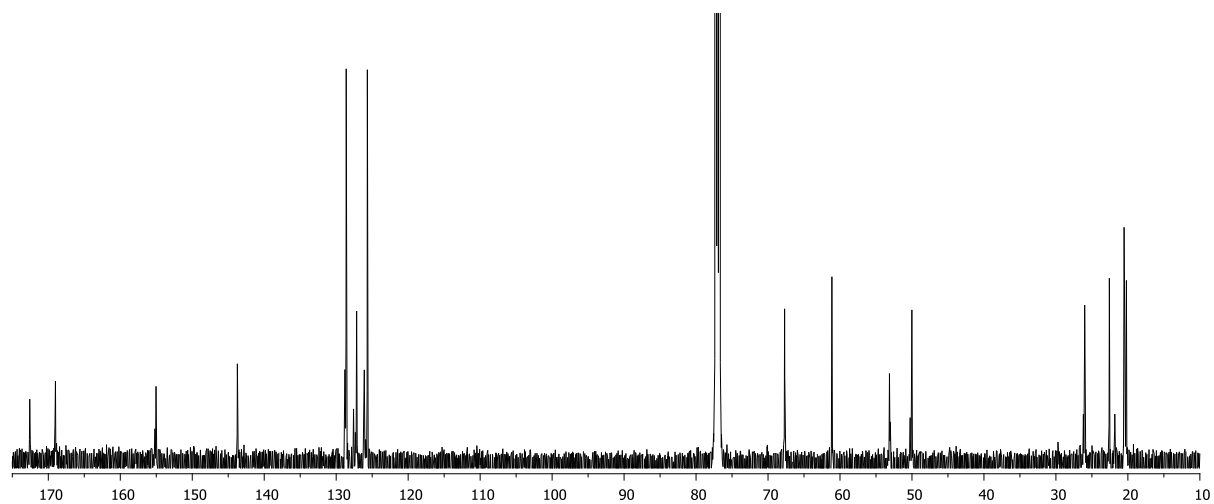
Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 1064.57644

m/z trouvé : 1064.5754

Masse moléculaire et formule brute : 1042.256g/mol ( $\text{C}_{51}\text{H}_{75}\text{N}_{15}\text{O}_9$ ).

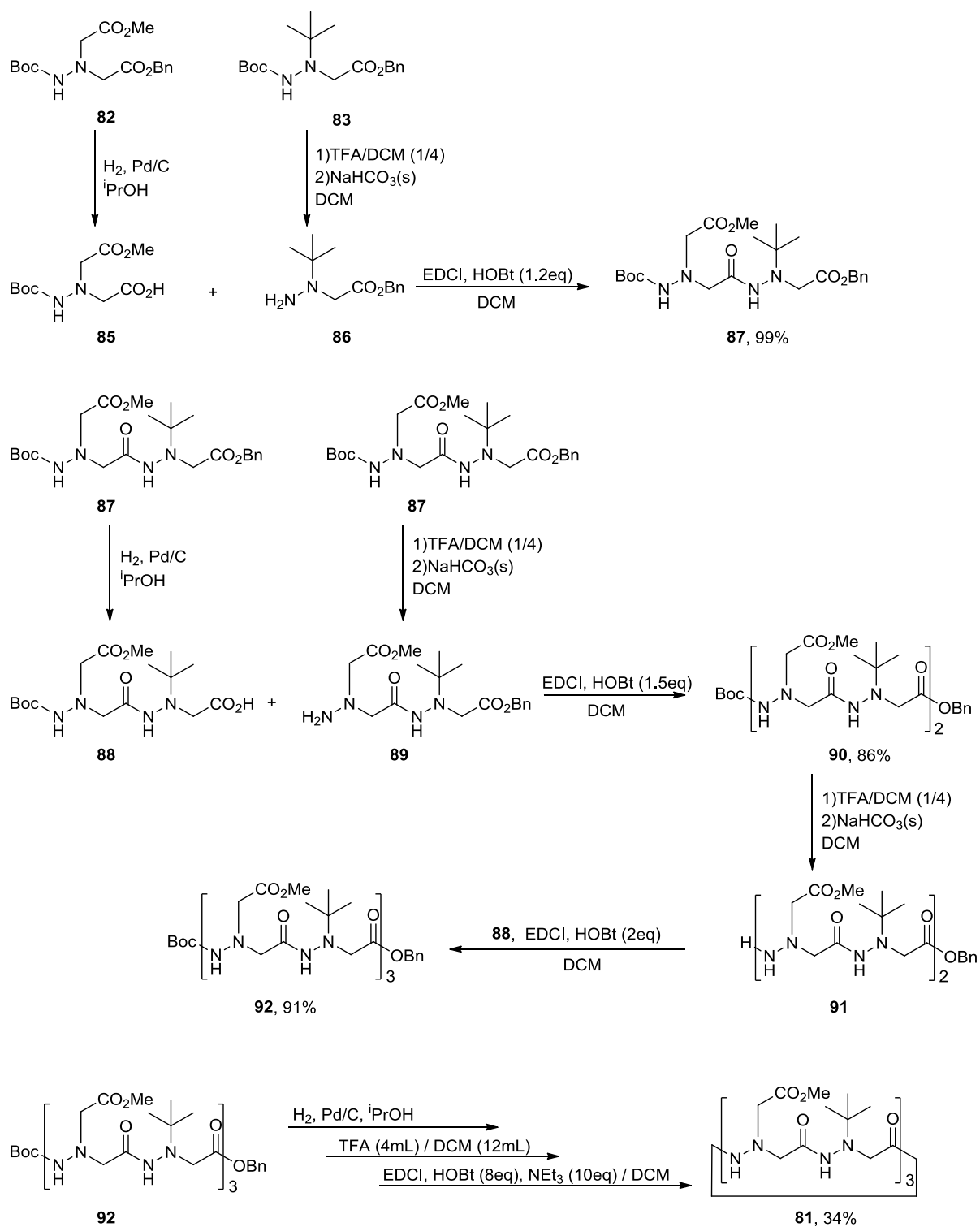


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(iso(S)MeBn- $^i\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 78 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(iso(S)MeBn- $^i\text{Bu}$ )<sub>3</sub> 78 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).

# Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81**





**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **87****

Dans un ballon de 100mL, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OBn **82** (1eq, 8.20g, 23.3mmol) solubilisé dans 55mL d'isopropanol est débenzylé sous pression de dihydrogène en présence de Pd/C (10% masse, 0.82g) selon la procédure décrite page 162. Le résidu précipite dans l'éther diéthylique puis le solide est filtré sur fritté et enfin séché à l'étuve. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OH **85** est obtenu quantitativement sous la forme d'une poudre blanche (6.10g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.47 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.11 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 100mL, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **83** (6.80g, 20.2mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (24mL) / acide trifluoroacétique (6mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le monomère H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **86** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 99% (4.74g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.12 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.95 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.33-7.39 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me)-OH **85** (1eq, 5.28g, 20.1mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **86** (1eq, 4.74g, 20.1mmol) solubilisé dans 30mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.2eq, 4.63g, 24.1mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **87** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement quantitatif (9.66g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1H, NH), 7.29-7.38 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 8.96 (s, 1H, NH).

**Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn 90**

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **87** (1eq, 6.90g, 14.4mmol) solubilisé dans 20mL d'isopropanol est débenzylé sous pression de dihydrogène en présence de Pd/C (10% masse, 0.69g) selon la procédure décrite page 162. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **88** est obtenu sous la forme d'une mousse jaune avec un rendement de 97% (5.47g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.18 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.54 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.70 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **86** (4.05g, 8.4mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (16mL) / acide trifluoroacétique (4mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **89** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 71% (2.28g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.35-7.39 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 8.45 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **88** (1eq, 2.34g, 6.0mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **89** (1eq, 2.28g, 6.0mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (2eq, 1.73g, 9.0mmol) et d'HOBt (2eq, 1.38g, 9.0mmol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **90** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 86% (3.90g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.08 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 (s, 1H, NH), 7.29-7.40 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 9.08 (s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, NH).

**Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81****

Dans un ballon de 100mL, le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **90** (3.90g, 5.2mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (12mL) / acide trifluoroacétique (3mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le tétramère H-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **91** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 84% (2.83g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.08 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 2H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.29-7.40 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 7.97 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **88** (1eq, 1.69g, 4.3mmol) et le tétramère H-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **91** (1eq, 2.83g, 4.3mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (2eq, 1.67g, 8.6mmol) et d'HOBt (2eq, 1.33g, 8.6mmol) selon la procédure décrite page 163. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OBn **92** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 91% (4.00g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.07 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.46-3.73 (m, 18H, 9xCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.01 (s, 1H, NH), 7.29-7.40 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 9.11 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH), 10.10 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH).

L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OBn **92** est cyclisé en quarante heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **81** est obtenu par précipitation dans l'éther diéthylique sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 34% (0.967g).

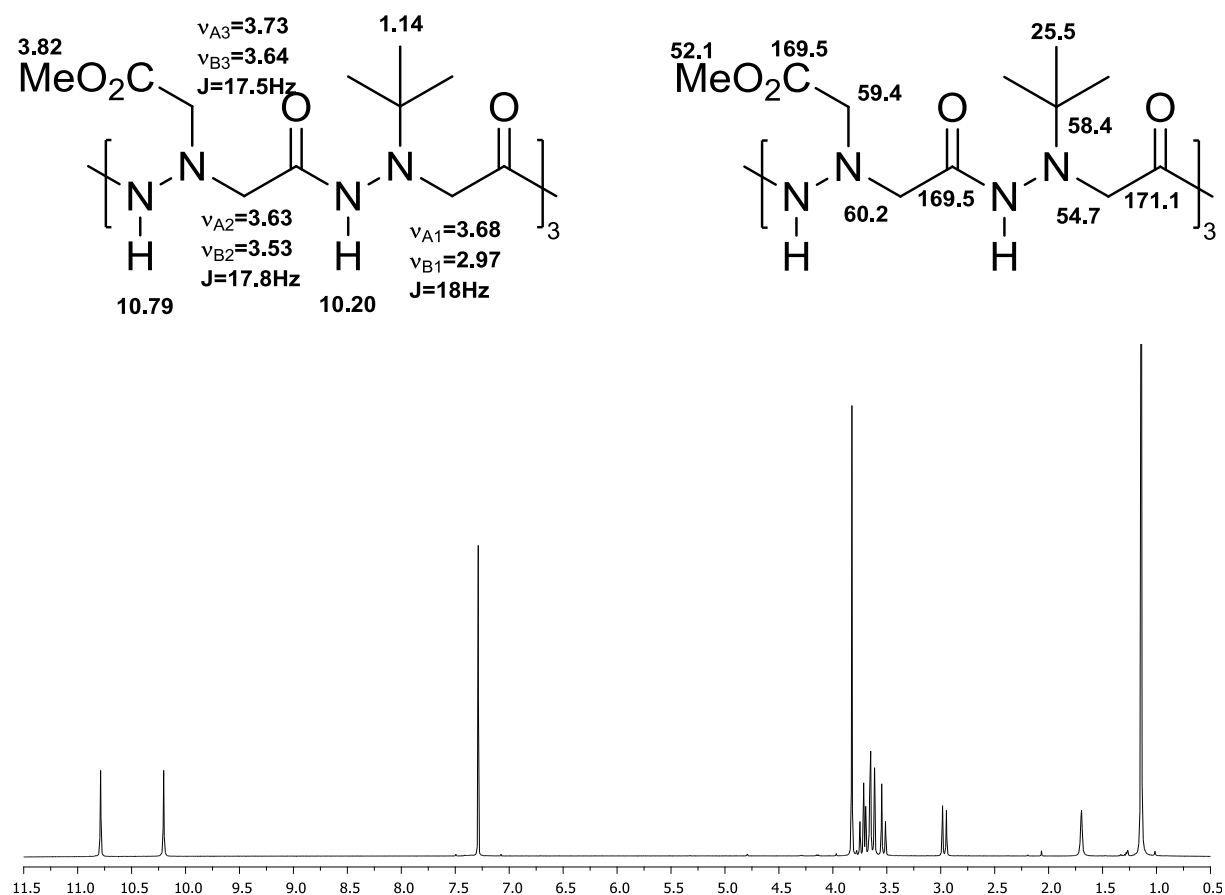
R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.14 (s, 27H, 9xCH<sub>3</sub>), 2.97 (d,  $J$  = 18Hz, 3H, 3xCH<sub>B1</sub>), 3.53 (d,  $J$  = 17.8Hz, 3H, 3xCH<sub>B2</sub>), 3.63 (d,  $J$  = 17.8Hz, 3H, 3xCH<sub>A2</sub>), 3.64 (d,  $J$  = 17.5Hz, 3H, 3xCH<sub>B3</sub>), 3.68 (d,  $J$  = 18Hz, 3H, 3xCH<sub>A1</sub>), 3.73 (d,  $J$  = 17.5Hz, 3H, 3xCH<sub>A3</sub>), 3.82 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 10.20 (s, 3H, 3xNH), 10.79 (s, 3H, 3xNH).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.5 (9x $\text{CH}_3$ ), 52.1 (3x $\text{CH}_3$ ), 54.7 (3x $\text{CH}_2$ ), 58.4 (3x $\text{C}_\text{q}$ ), 59.4 (3x $\text{CH}_2$ ), 60.2 (3x $\text{CH}_2$ ), 169.5 (3xCO), 169.5 (3xCO), 171.1 (3xCO).

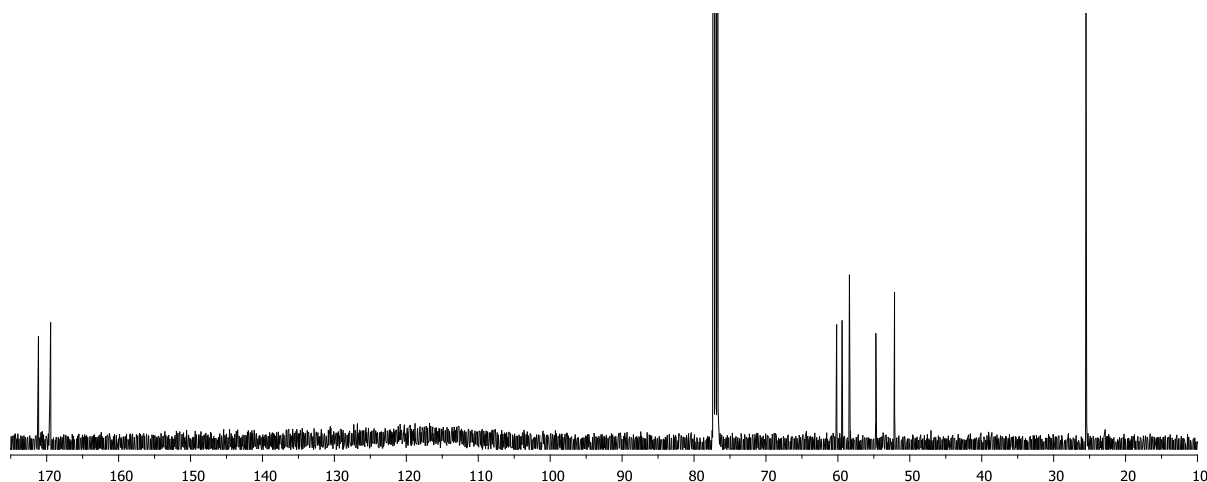
Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 839.43459

m/z trouvé : 839.4342

Masse moléculaire et formule brute : 816.916 g/mol ( $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ ).

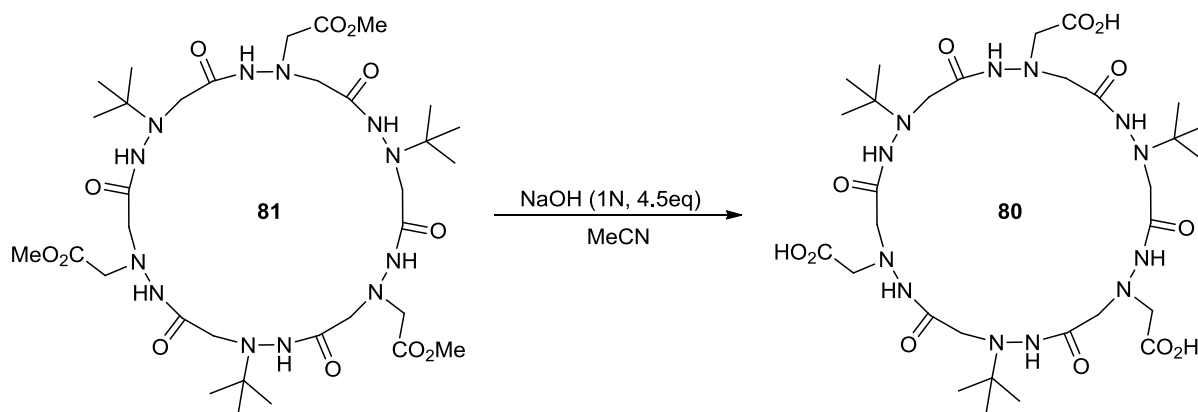


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me-tBu}$ )<sub>3</sub> 81 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-t\text{Bu}$ ) $_3$  **81** (125MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

### Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-t\text{Bu}$ ) $_3$ **80**



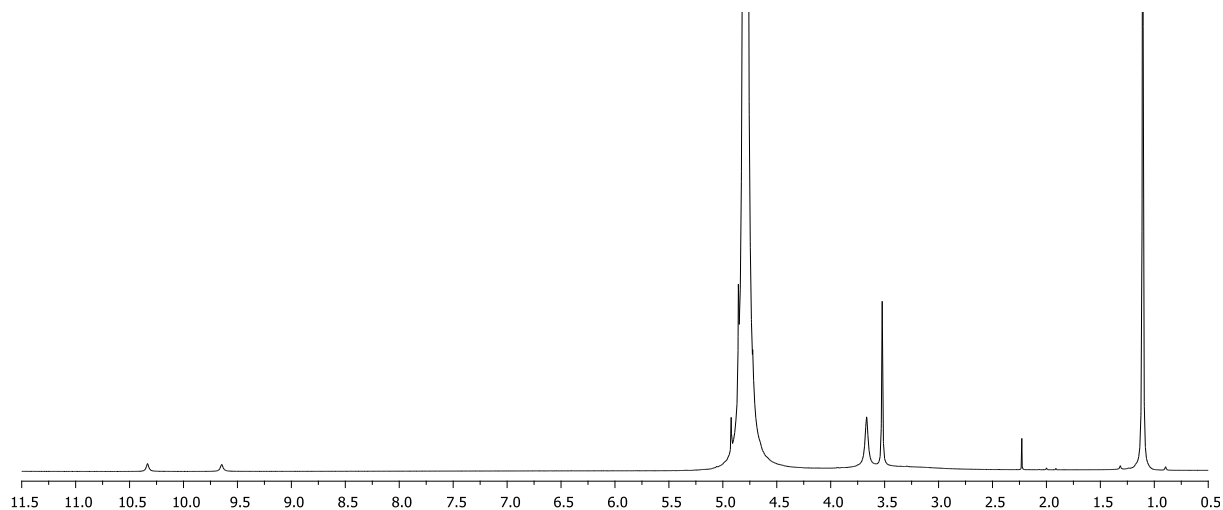
Dans un ballon de 25mL, le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}-t\text{Bu}$ ) $_3$  **81** (1eq, 500mg, 0.6mmol) solubilisé dans 6mL d'acétonitrile est saponifié avec 2.8mL d'une solution de soude molaire (4.5eq) selon la procédure décrite page 161. Suite à l'acidification un précipité apparaît à l'interface dichlorométhane/eau(HCl). Le solide est filtré sur fritté puis séché au dessiccateur. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}-t\text{Bu}$ ) $_3$  **80** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 84% (390mg, 0.5mmol)

R.M.N.  $^1\text{H}$  **80'** (300MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  (+ $\text{NaHCO}_3$ ), 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.11 (s, 27H, 9x $\text{CH}_3$ ), 3.37 (bs, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 3.52 (s, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 9.65 (s, 3H, NH), 10.33 (s, 3H, NH).

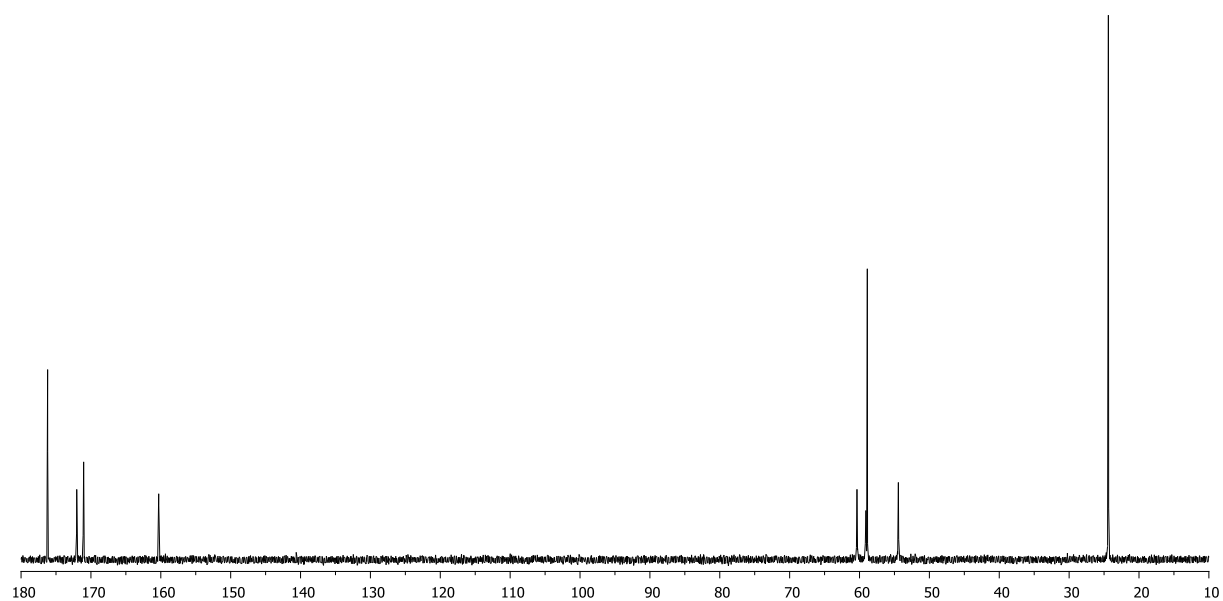
R.M.N.  $^{13}\text{C}$  **80'** (75MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  (+ $\text{NaHCO}_3$ ), 298K)  $\delta$  (ppm) : 24.4 (9x $\text{CH}_3$ ), 54.4 (3x $\text{CH}_2$ ), 58.9 (3x $\text{C}_q$ ), 59.1 (3x $\text{CH}_2$ ), 60.4 (3x $\text{CH}_2$ ), 171.0 (3xCO), 172.0 (3xCO), 176.2 (3xCO).

Spectrométrie de masse :  $[M-H]^-$  m/z théorique : 773.39114

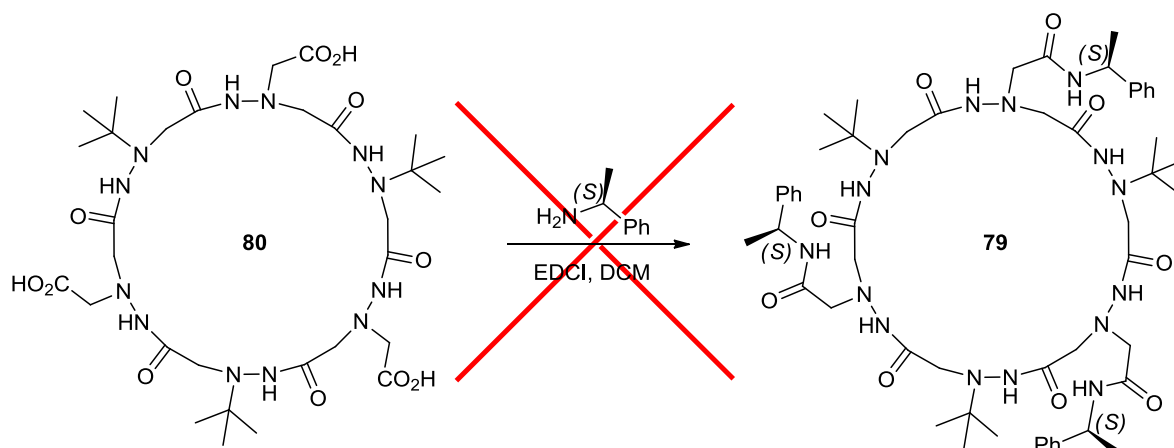
m/z trouvé : 773.3912



Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ - $t\text{Bu}$ ) $_3$  80' (300MHz, 298K,  $\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ ).

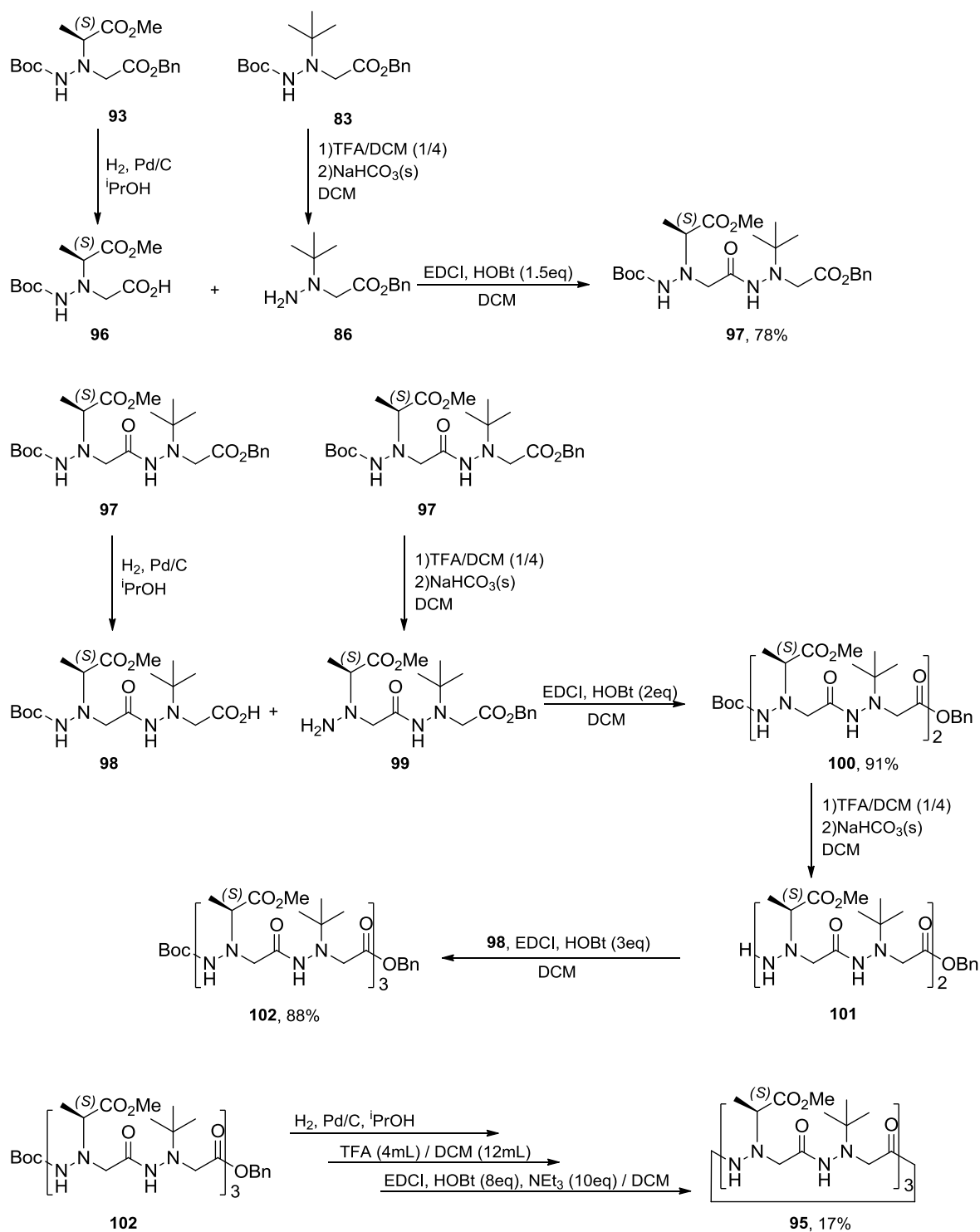


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ - $t\text{Bu}$ ) $_3$  80' (75MHz, 298K,  $\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ ).

**Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CONH(S)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **79****

Dans un ballon de 25mL, le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **80** (1eq, 104mg, 0.1mmol) et la (S)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine (4.5eq, 73mg, 0.6mmol) solubilisés dans 3mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (5eq, 129mg, 0.7mmol) et d'HOBT (5eq, 103mg, 0.7mmol) selon la procédure décrite page 163. Le couplage est incomplet au bout d'une nuit alors le résidu est remis en solution dans 5mL de dichlorométhane puis la (S)- $\alpha$ -méthyl-benzylamine (15eq, 244mg, 2.0mmol), l'EDCI (15eq, 387mg, 2.0mmol) et l'HOBT (15eq, 309mg, 2.0mmol) sont ajoutés. Après quatre jours sous agitation magnétique le couplage est traité comme décrit page 163. L'avancement de la réaction est lent et nous ne parvenons pas à obtenir le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -(CH<sub>2</sub>CONH(S)MePh-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **79** via cette méthode.

# Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95





**Synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn 97**

Dans un ballon de 100mL, le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OBn **93** (1eq, 6.35g, 17.3mmol) solubilisé dans 55mL d'isopropanol est débenzylé sous pression de dihydrogène en présence de Pd/C (10% masse, 0.64g) selon la procédure décrite page 162. Le résidu précipite dans l'éther diéthylique puis le solide est filtré sur fritté et enfin séché à l'étuve. Le monomère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OH **96** est obtenu quantitativement sous la forme d'une poudre blanche (4.78g).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me)-OH **96** (1eq, 4.78g, 17.3mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu)-OBn **86** (1eq, 4.08g, 17.3mmol) solubilisé dans 30mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 4.98g, 25.9mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **97** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 78% (6.67g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.18 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.31 (d,  $J$  = 7.0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.28 (d,  $J$  = 17.4Hz, 1H, CH<sub>B</sub>), 3.46 (d,  $J$  = 17.7Hz, 1H, CH<sub>A</sub>), 3.51 (q,  $J$  = 7.0Hz, 1H, CH), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.59 (s, 1H, NH), 7.32-7.41 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 9.13 (s, 1H, NH).

**Synthèse du tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn 100**

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **97** (1eq, 4.40g, 8.9mmol) solubilisé dans 20mL d'isopropanol est débenzylé sous pression de dihydrogène en présence de Pd/C (10% masse, 0.44g) selon la procédure décrite page 162. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **98** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 99% (3.56g).

R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.18 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.40 (d,  $J$  = 7.0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 3.28 (d,  $J$  = 17.5Hz, 1H, CH<sub>B</sub>), 3.46 (d,  $J$  = 17.5Hz,

$^1\text{H}$ ,  $\text{CH}_\text{A}$ ), 3.51 (q, 7.0Hz, 1H, CH), 3.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.86 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **97** (2.34g, 4.7mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (9mL) / acide trifluoroacétique (3mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le dimère H-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **99** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif (1.87g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.16 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J$  = 7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d,  $J$  = 17.4Hz, 1H, CH<sub>B</sub>), 3.46 (d,  $J$  = 17.7Hz, 1H, CH<sub>A</sub>), 3.54 (q,  $J$  = 7.2Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.59 (s, 1H, NH), 7.30-7.44 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 8.58 (s, 1H, NH).

Dans un ballon de 250mL, les dimères Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **98** (1eq, 1.91g, 4.7mmol) et H-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OBn **99** (1eq, 1.87g, 4.7mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (2eq, 1.82g, 9.5mmol) et d'HOBT (2eq, 1.49g, 9.4mmol) selon la procédure décrite page 163. Le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **100** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 91% (3.38g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-1</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.13-1.38 (m, 24H, 8xCH<sub>3</sub>), 3.39-3.70 (m, 9H, 2xCH+3xCH<sub>2</sub>+CH<sub>B</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (d,  $J$  = 3.5Hz, 1H, CH<sub>A</sub>), 3.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.08-5.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.67-6.86 (m, 1H, NH), 7.28-7.44 (m, 5H, 5xCH<sub>ar</sub>), 9.15-9.38 (m, 2H, 2xNH), 10.18 (s, 1H, NH).

### Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95**

Dans un ballon de 100mL, le tétramère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **100** (2.72g, 3.5mmol) est protonolysé avec un mélange dichlorométhane (12mL) / acide trifluoroacétique (3mL) selon la procédure décrite pages 161-162. Le tétramère H-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **101** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif (2.36g, 3.5mmol)

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-1}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 0.90-1.40 (m, 24H,  $8\times\text{CH}_3$ ), 2.99-3.78 (m, 16H,  $2\times\text{CH}+4\times\text{CH}_2+2\times\text{CH}_3$ ), 4.90-5.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.19-7.35 (m, 5H,  $5\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.86-9.92 (m, 3H,  $3\times\text{NH}$ ).

Dans un ballon de 100mL, le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)-OH **98** (1eq, 1.40g, 3.5mmol) et le tétramère H-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-OBn **101** (1eq, 2.36g, 3.5mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (3eq, 2.00g, 10.4mmol) et d'HOBt (3eq, 1.64g, 10.4mmol) selon la procédure décrite page 163. L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OBn **102** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 88% (3.25g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-1}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.00-1.50 (m, 45H,  $15\times\text{CH}_3$ ), 3.28-3.84 (m, 24H,  $3\times\text{CH}+6\times\text{CH}_2+3\times\text{CH}_3$ ), 5.06-5.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.69-6.94 (m, 1H, NH), 7.28-7.43 (m, 5H,  $5\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 9.16-10.35 (m, 5H,  $5\times\text{NH}$ ).

L'hexamère Boc-aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>-OBn **102** est cyclisé en quarante heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** est obtenu par précipitation dans l'éther diéthylique sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 17% (0.437g).

Composé majoritaire :

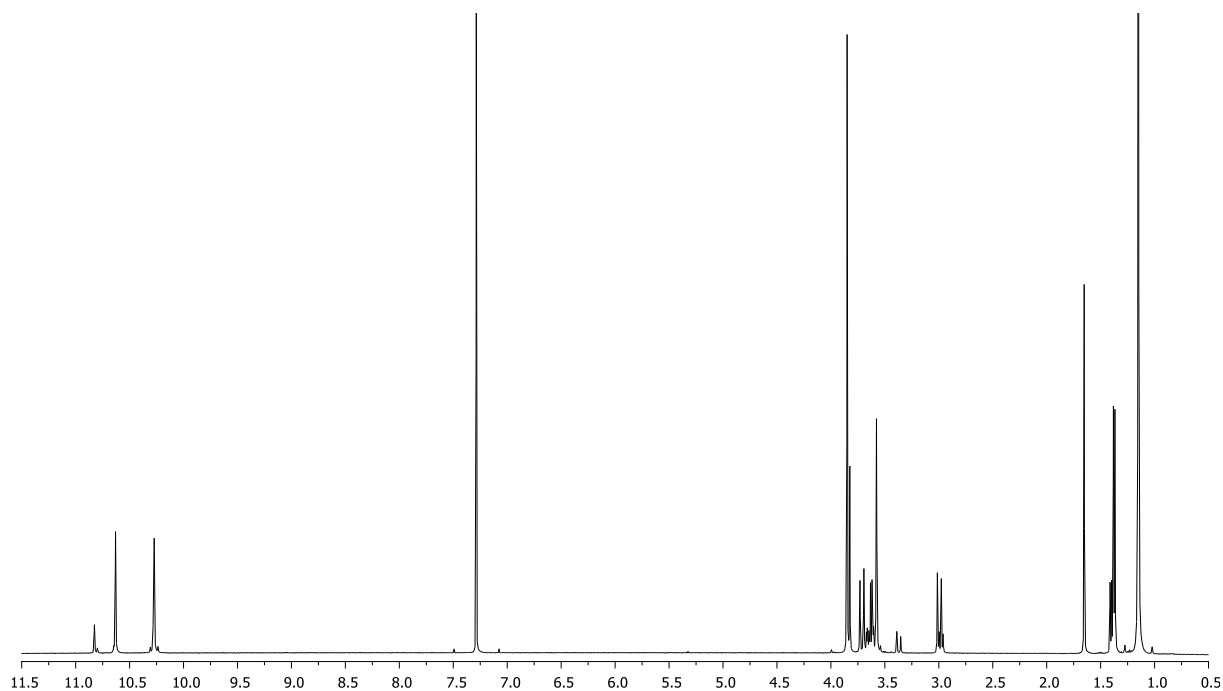
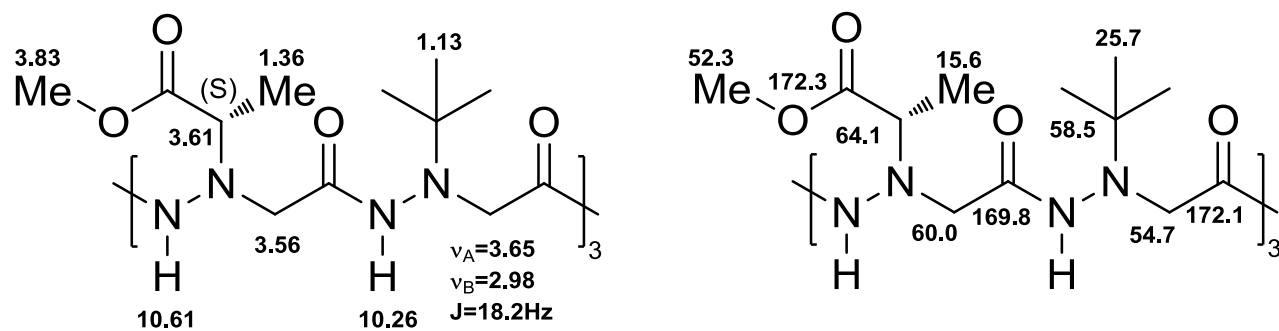
R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.13 (s, 27H,  $9\times\text{CH}_3$ ), 1.36 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 2.98 (d,  $J = 18.2\text{Hz}$ , 3H,  $3\times\text{CH}_\text{B}$ ), 3.56 (s, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 3.61 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H,  $3\times\text{CH}$ ), 3.65 (d,  $J = 18.2\text{Hz}$ , 3H,  $3\times\text{CH}_\text{A}$ ), 3.83 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 10.26 (s, 3H,  $3\times\text{NH}$ ), 10.61 (s, 3H,  $3\times\text{NH}$ ).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 15.6 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $9\times\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $3\times\text{CH}_3$ ), 54.7 ( $3\times\text{CH}_2$ ), 58.5 ( $3\times\text{C}$ ), 60.0 ( $3\times\text{CH}_2$ ), 64.1 ( $3\times\text{CH}$ ), 169.8 ( $3\times\text{CO}$ ), 172.1 ( $3\times\text{CO}$ ), 172.3 ( $3\times\text{CO}$ ).

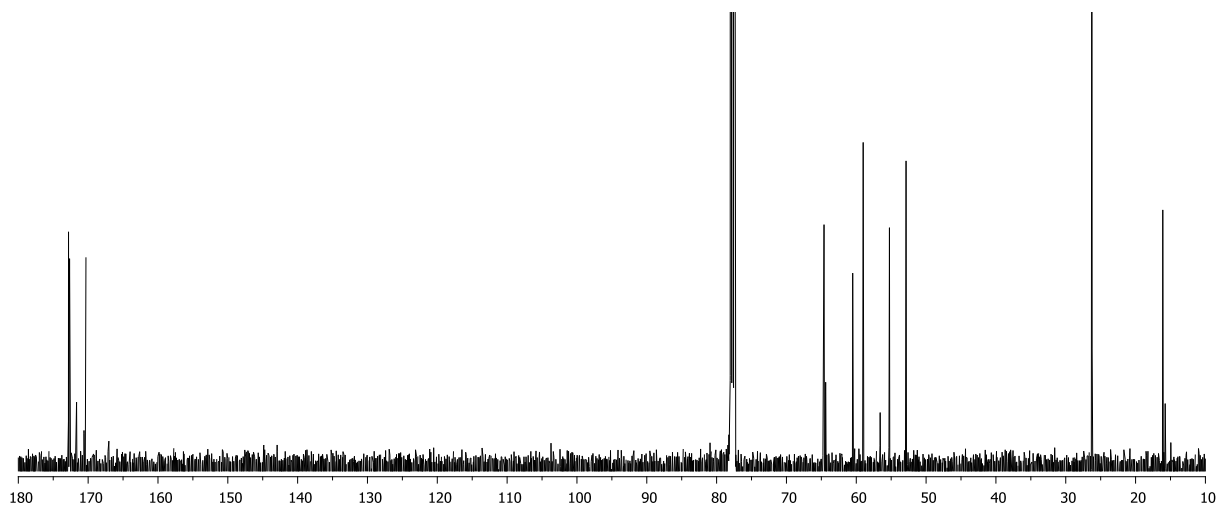
Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 881.48154

m/z trouvé : 881.4817

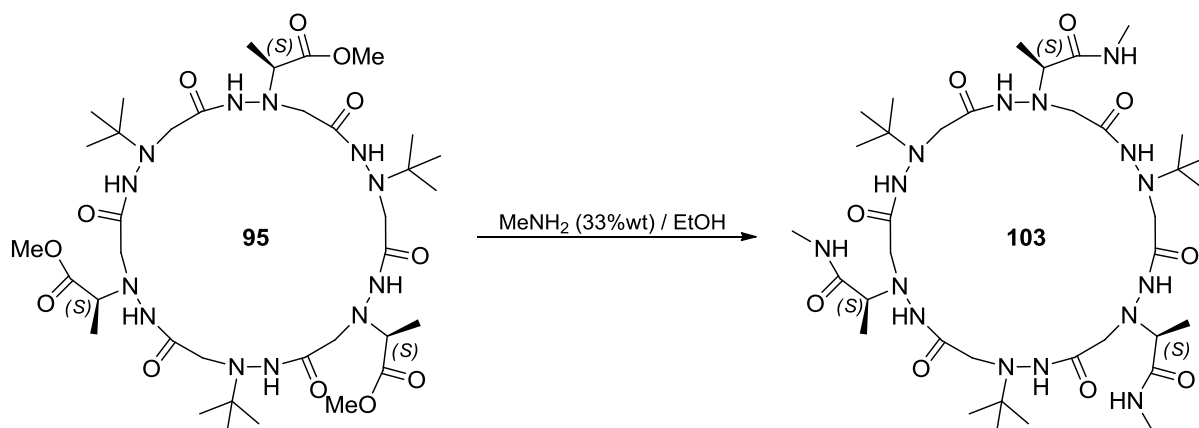
Masse moléculaire et formule brute : 858g/mol ( $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ ).



Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 (500 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup> M).



Spectre RMN <sup>13</sup>C du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 95 (125 MHz, 298 K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup> M).

**Synthèse du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **103****

Dans un ballon de 25mL, le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCO<sub>2</sub>Me-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **95** (1eq, 243mg, 0.3(8)mmol) est mis en solution dans 10mL d'une solution méthylamine (33%wt dans l'éthanol). Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant deux jours. Après évaporation du solvant un solide précipite dans le ballon. 15mL d'isopropanol sont ajoutés dans le ballon puis portés à ébullition (quatre fois) en agitant manuellement. Le solide est filtré à chaud sur Büchner, rincé deux fois avec 10mL isopropanol bouillant puis séché à l'étuve. Ce lavage est répété deux fois supplémentaires dans les mêmes conditions. Le cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((S)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> **103** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 55% (134mg).

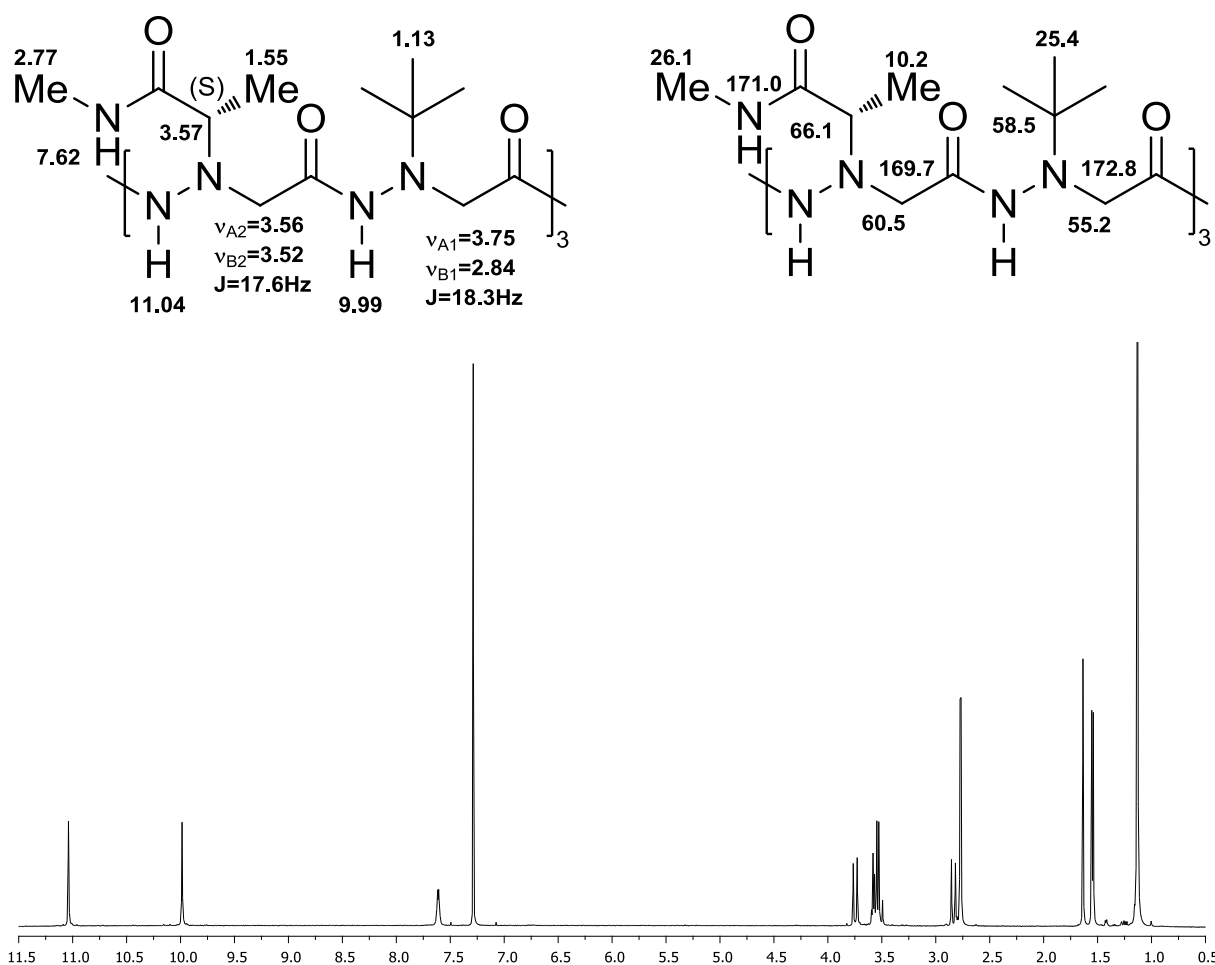
R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.13 (s, 27H, 9xCH<sub>3</sub>), 1.55 (d,  $J$  = 7 Hz, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.77 (d,  $J$  = 5 Hz, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.84 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 3H, 3xCH<sub>B1</sub>), 3.52 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 3H, 3xCH<sub>B2</sub>), 3.56 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 3H, 3xCH<sub>A2</sub>), 3.57 (q,  $J$  = 7 Hz, 3H, 3xCH), 3.75 (d,  $J$  = 18.3 Hz, 3H, 3xCH<sub>A1</sub>), 7.62 (q,  $J$  = 5 Hz, 3H, 3xNH), 9.99 (s, 3H, 3xNH), 11.04 (s, 3H, 3xNH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 10.2 (3xCH<sub>3</sub>), 25.4 (9xCH<sub>3</sub>), 26.1 (3xCH<sub>3</sub>), 55.2 (3xCH<sub>2</sub>), 58.5 (3xCq), 60.5 (3xCH<sub>2</sub>), 66.1 (3xCH<sub>2</sub>), 169.7 (3xCO), 171.0 (3xCO), 172.8 (3xCO).

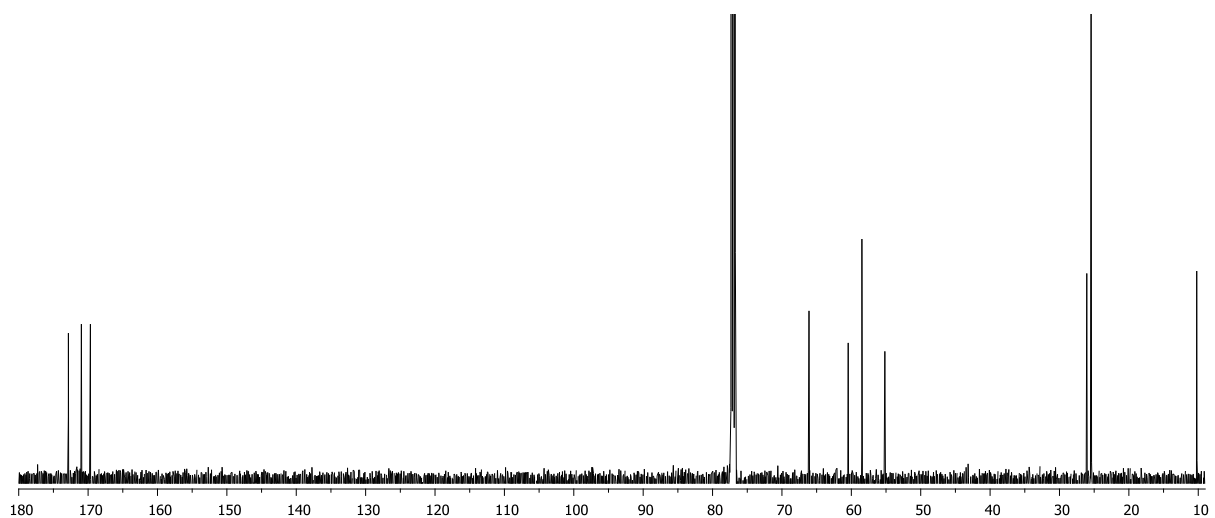
Spectrométrie de masse : [M+Na]<sup>+</sup> m/z théorique : 878.52949

m/z trouvé : 878.5296

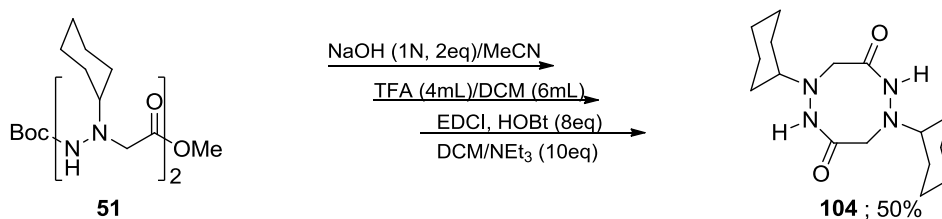
Masse moléculaire et formule brute : 855g/mol ( $C_{36}H_{69}N_{15}O_9$ ).



Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 103 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).



Spectre RMN <sup>13</sup>C du cyclohexamère aza- $\beta^3$ -((*S*)MeCONHMe-<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> 103 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>).

**Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub> **104****

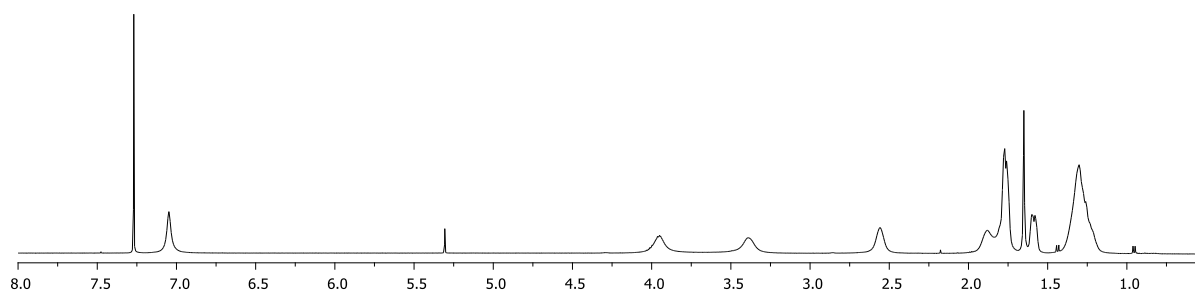
La synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** est décrite page 198.

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub>-OMe **51** (4mmol) est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub> **104** est obtenu par précipitation dans l'acétone à partir du brut réactionnel avec un rendement de 50%.

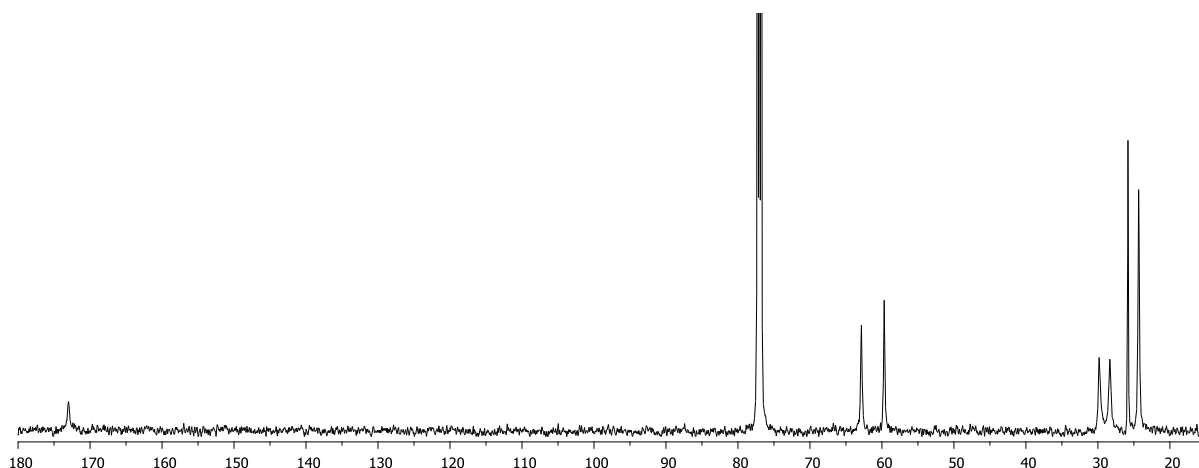
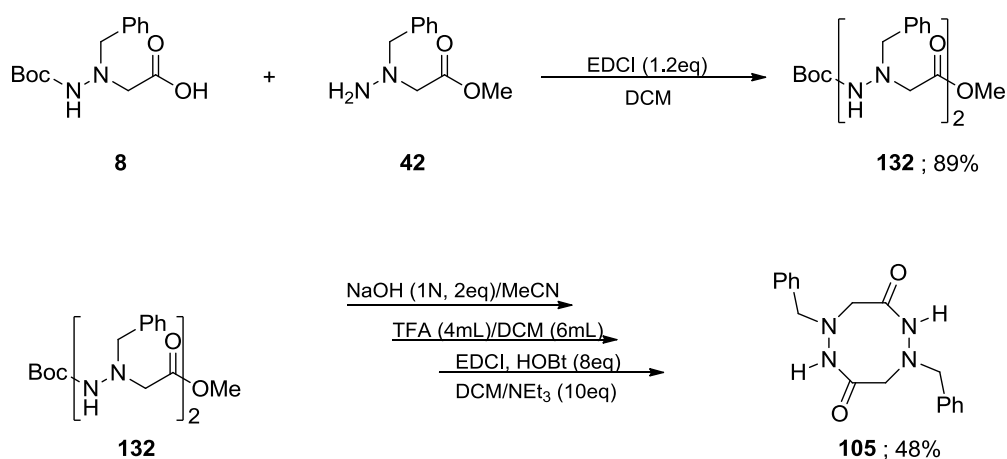
R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.26 à 1.88 (m, 20H, 10xCH<sub>2</sub>), 2.56 (bs, 2H, 2xCH), 3.39 (bs, 2H, 2xCH<sub>B</sub>), 3.95 (bs, 2H, 2xCH<sub>A</sub>), 7.05 (s, 2H, 2xNH).

R.M.N. <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 24.3 (4xCH<sub>2</sub>), 25.8 (2xCH<sub>2</sub>), 28.3 (2xCH<sub>2</sub>), 29.8 (2xCH<sub>2</sub>), 59.7 (2xCH<sub>2</sub>), 62.9 (2xCH), 173.0 (2xCO).

Masse moléculaire et formule brute : 308.419 g/mol (C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).



**Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(cHex)<sub>2</sub> **104** (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).**

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(cHex) $_2$  **102** (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).**Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$  **105****

Les synthèses des monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** et H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** sont décrites respectivement page 165 et 192.

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** (1eq, 3.00g, 10.7mmol) et H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** (1eq, 2.08g, 10.7mmol) solubilisés dans 60mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.2eq, 2.47g, 12.9mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$ -OMe **132** est obtenu sous la forme d'une mousse avec un rendement de 89% (3.09g).



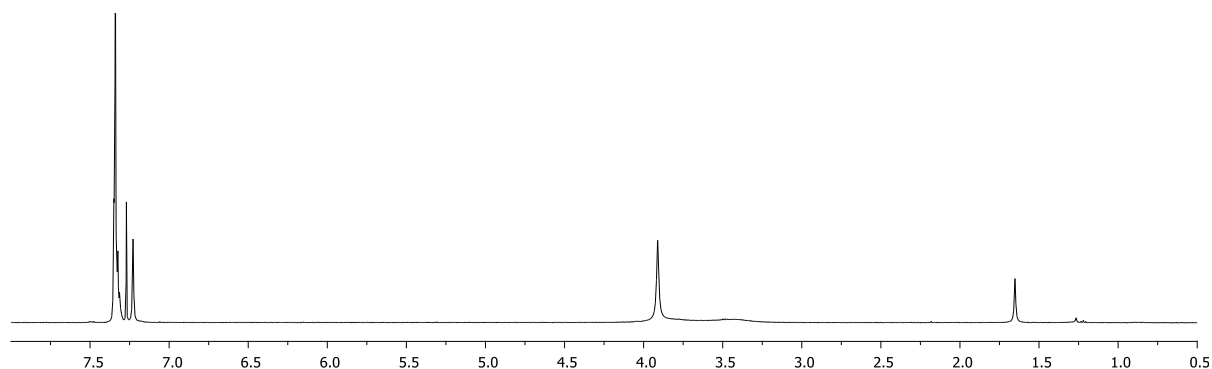
R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.39 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 3.39 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (bs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.93 (bs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.78 (s, 1H, NH), 7.26-7.42 (m, 10H,  $10\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 9.08 (s, 1H, NH).

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$ -OMe **132** (4mmol) est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$  **105** est obtenu par précipitation dans l'acétone à partir du brut réactionnel avec un rendement de 48%.

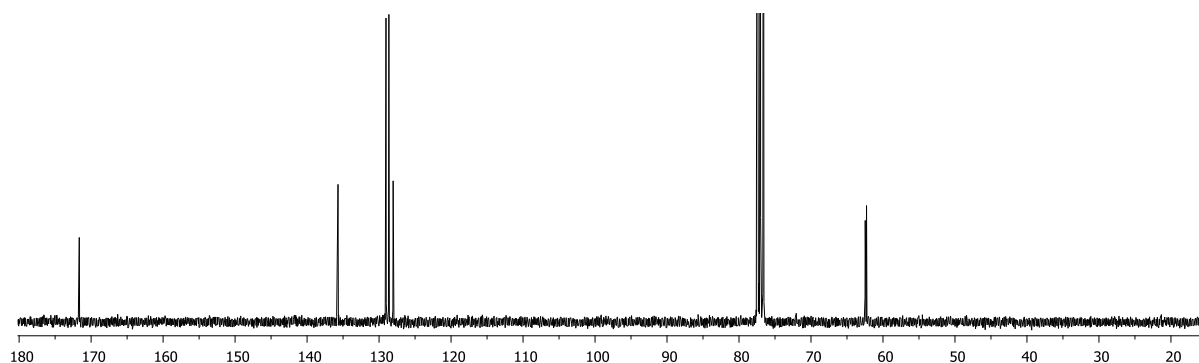
R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.43 (bs, 2H,  $2\times\text{CH}_\text{B}$ ), 3.91 (bs, 6H,  $2\times\text{CH}_2 + 2\times\text{CH}_\text{A}$ ), 7.23 (s, 2H,  $2\times\text{NH}$ ), 7.31-7.35 (m, 10H,  $10\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 62.3 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 128.1 ( $2\times\text{CH}_\text{p}$ ), 128.6 ( $4\times\text{CH}_\text{m}$ ), 129.0 ( $4\times\text{CH}_\text{o}$ ), 135.7 ( $2\times\text{C}$ ), 171.6 ( $2\times\text{CO}$ ).

Masse moléculaire et formule brute : 324.377 g/mol ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ).

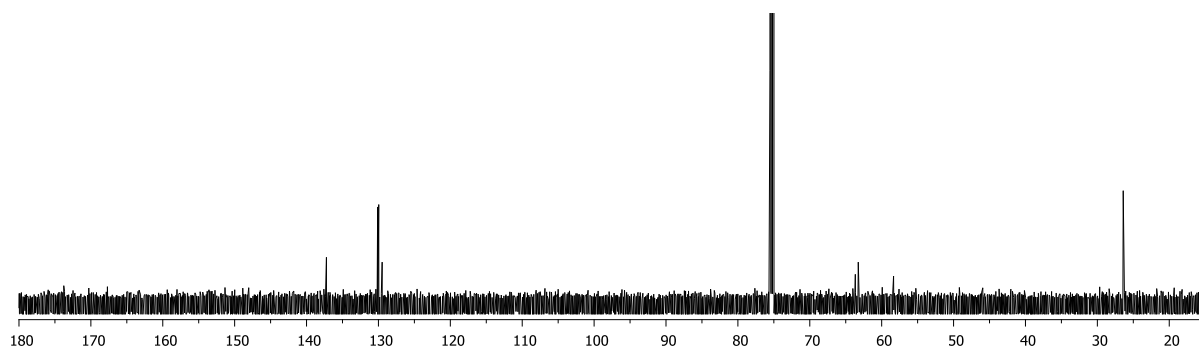


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$  **105** (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

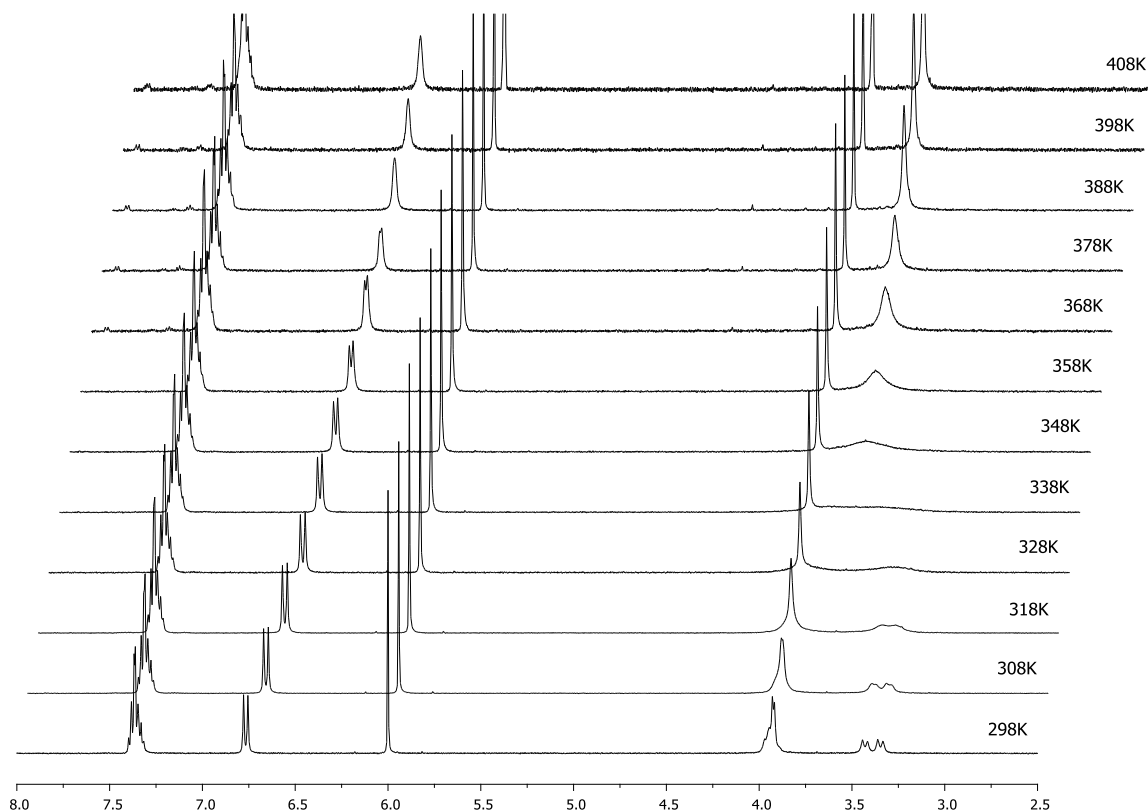


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn) $_2$  **105** (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

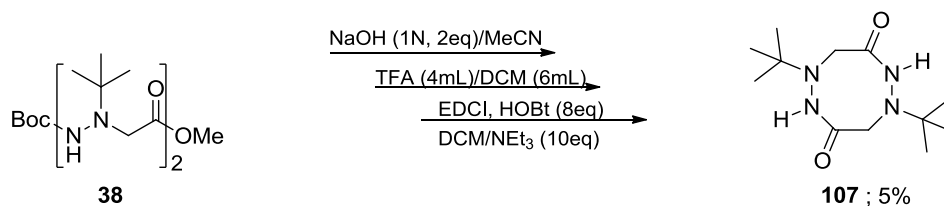




Spectre RMN <sup>13</sup>C du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn) 106 (125MHz, 298K, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



Spectres RMN <sup>1</sup>H du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(<sup>t</sup>Bu-Bn) 106 entre 298K et 408K (500MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 10<sup>-2</sup>M).

**Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu) $_2$  **107****

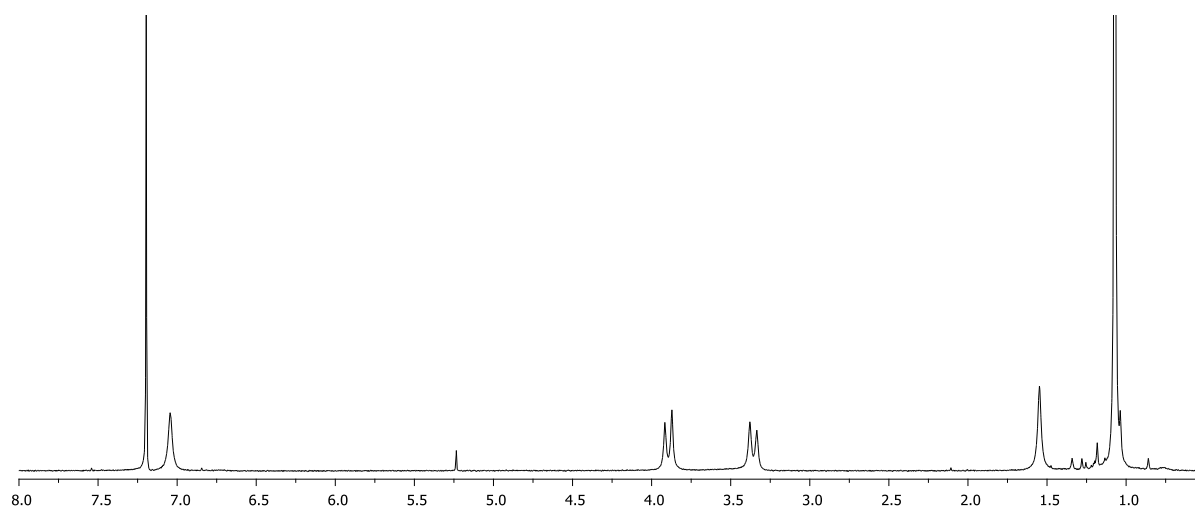
La synthèse du dimère Boc-aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu) $_2$ -OMe **38** est décrite page 188.

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu) $_2$ -OMe **38** (4mmol) est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu) $_2$  **107** est obtenu par précipitation dans l'acétone à partir du brut réactionnel avec un rendement de 5%.

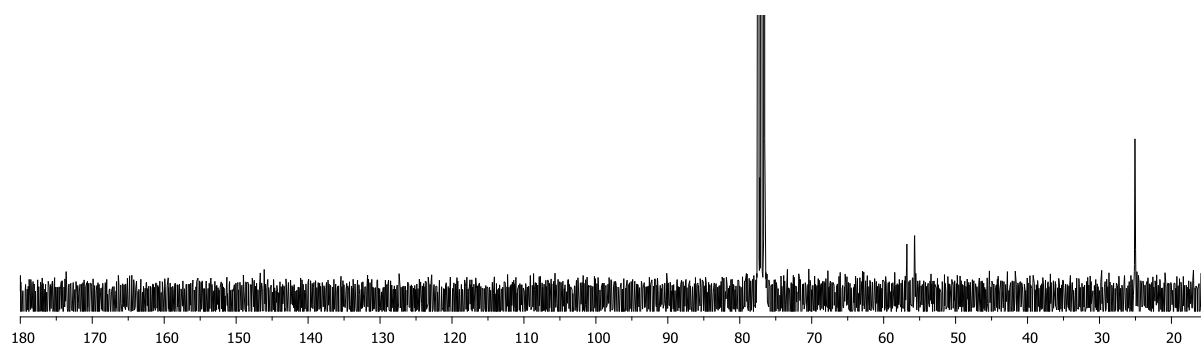
R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.15 (s, 9H, 3xCH $_3$ ), 3.36 (d, 2H,  $J = 12$  Hz, 2H, 2xCH $_B$ ), 3.90 (d,  $J = 12$  Hz, 2H, 2xCH $_A$ ), 7.12 (s, 2H, 2xNH).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.1 (3x CH $_3$ ), 55.7 (2xC ou 2xCH $_2$ ), 56.8 (2xC ou 2xCH $_2$ ).

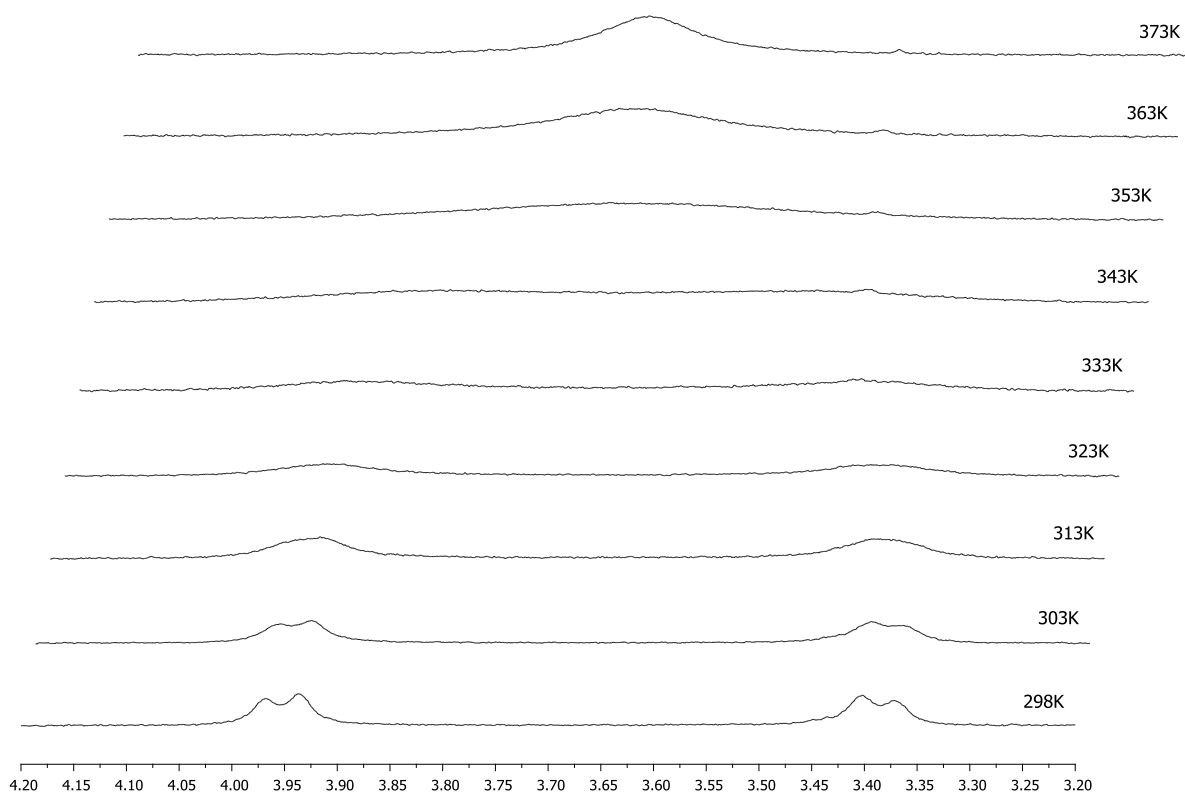
Masse moléculaire et formule brute : 256.345 g/mol ( $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ )



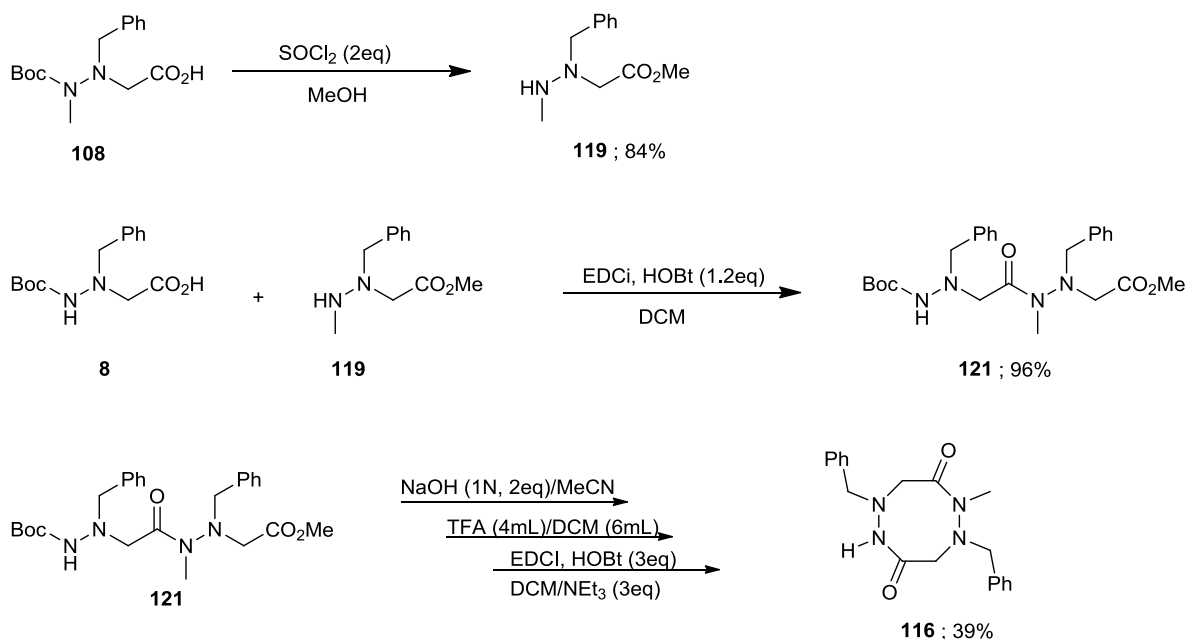
Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -( $t$ Bu) $_2$  **107** (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ ) $_2$  107 (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -( $t\text{Bu}$ ) $_2$  107 entre 298K et 373K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

**Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116****

Dans un ballon de 250mL, une inversion de protection avec du chlorure de thionyle (2eq, 4.05g, 34.0mmol) est effectuée sur le monomère Boc(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **108** (1eq, 5.00g, 17.0mmol) solubilisé dans 25mL de méthanol selon la procédure décrite pages 162-163. Le monomère H(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **119** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 84% (3.48g). (Le chlorhydrate précipite lors de l'évaporation des solvants pour donner un solide blanc).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 2.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26-7.40 (m, 5H,  $5\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** (1eq, 3.30g, 11.8mmol) et H(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **119** (1eq, 2.45g, 11.8mmol) solubilisés dans 30mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.2eq, 2.72g, 14.2mmol) et d'HOBT (1.2eq, 2.23g, 14.2mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn)-OMe **121** est obtenu sous la forme d'une huile claire avec un rendement de 96% (5.34g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.34 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 3.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.66-4.25 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 7.10 (s, 1H, NH), 7.19-7.40 (m, 5H,  $5\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn)-OMe **121** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116** est obtenu par précipitation dans le toluène avec un rendement de 39%.

R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.42 (d,  $J = 13.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{B1}}$ ), 3.53 (d,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{B2}}$ ), 3.90 (d,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{A2}}$ ), 3.92 (d,  $J = 12.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{B3}}$ ), 3.96 (dd,  $J = 14.8$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (d,  $J = 13.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{A1}}$ ), 4.07 (d,  $J = 12.9\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{A3}}$ ), 6.54 (s, 1H, NH), 7.31-7.38 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

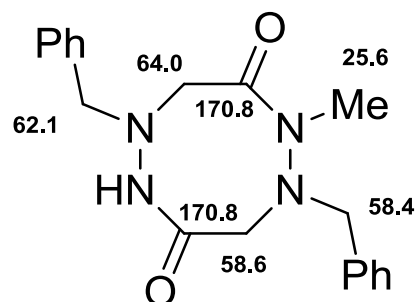
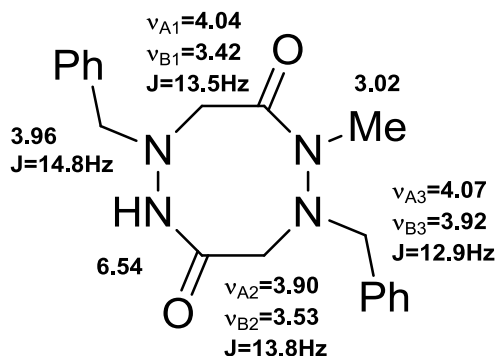
R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 58.4 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 ( $\text{CH}_2$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{p}}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_{\text{p}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{m}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{m}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{o}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{o}}$ ), 135.6 ( $\text{CH}_{\text{q}}$ ), 135.8 ( $\text{CH}_{\text{q}}$ ), 170.8 (CO), 170.8 (CO).

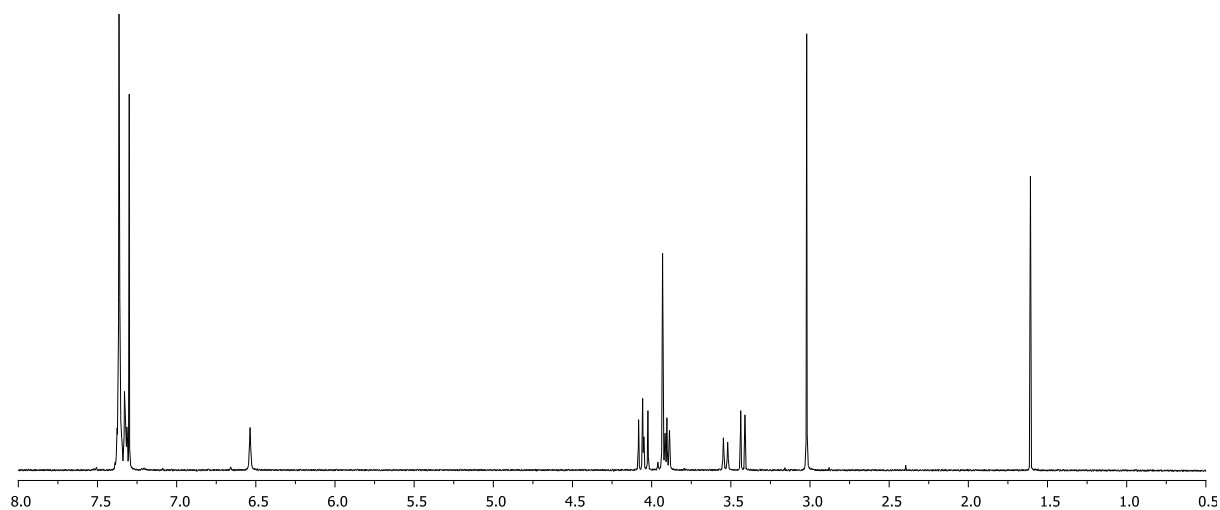
Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 361.16405

m/z trouvé : 361.1640

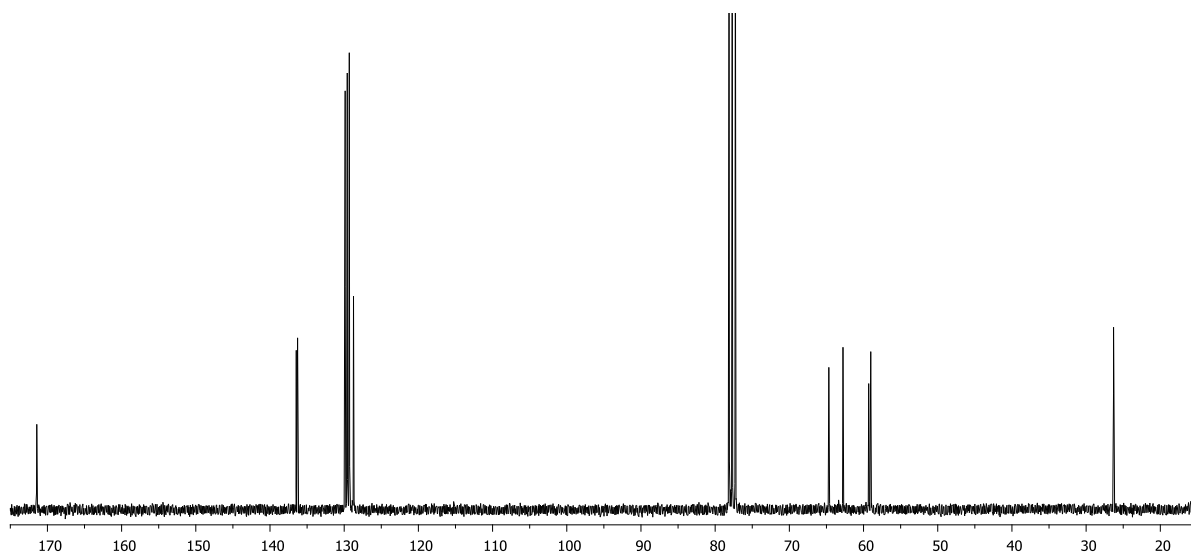
Masse moléculaire et formule brute : 338.404 g/mol ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ ).

Point de fusion 161-163°C.



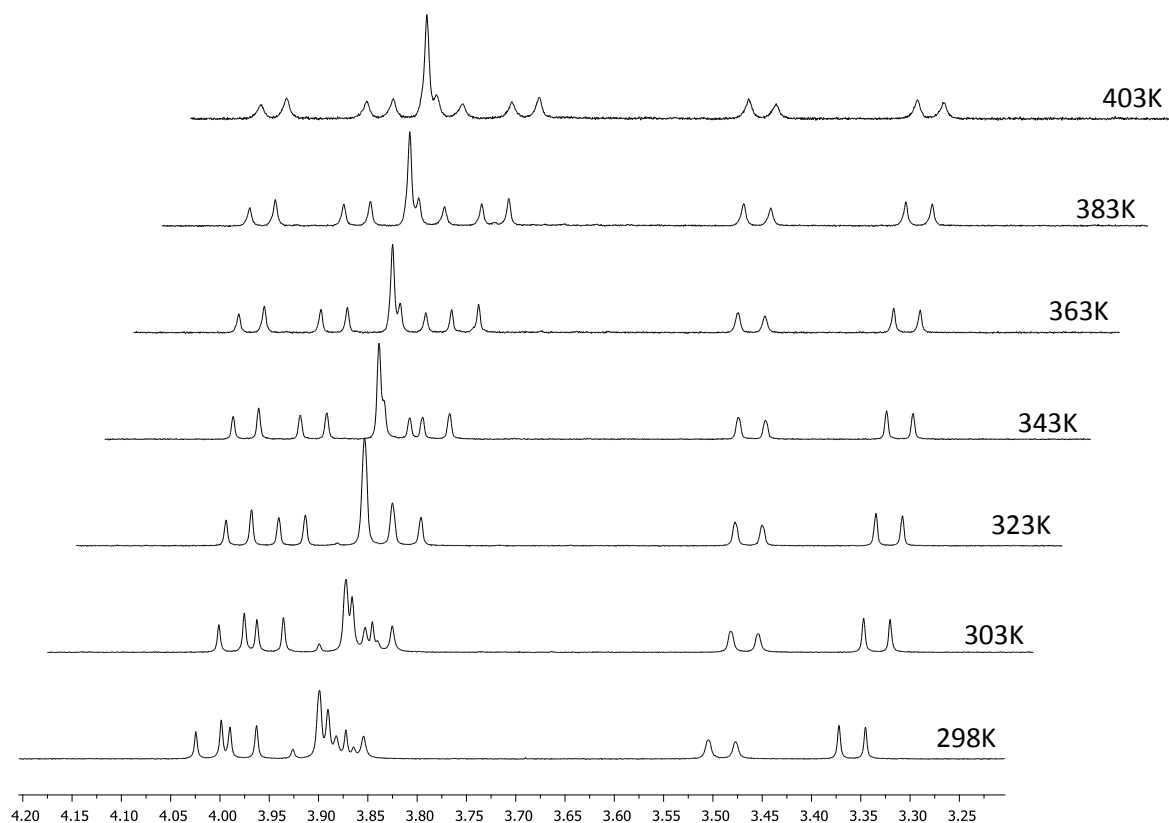


Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) 116 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



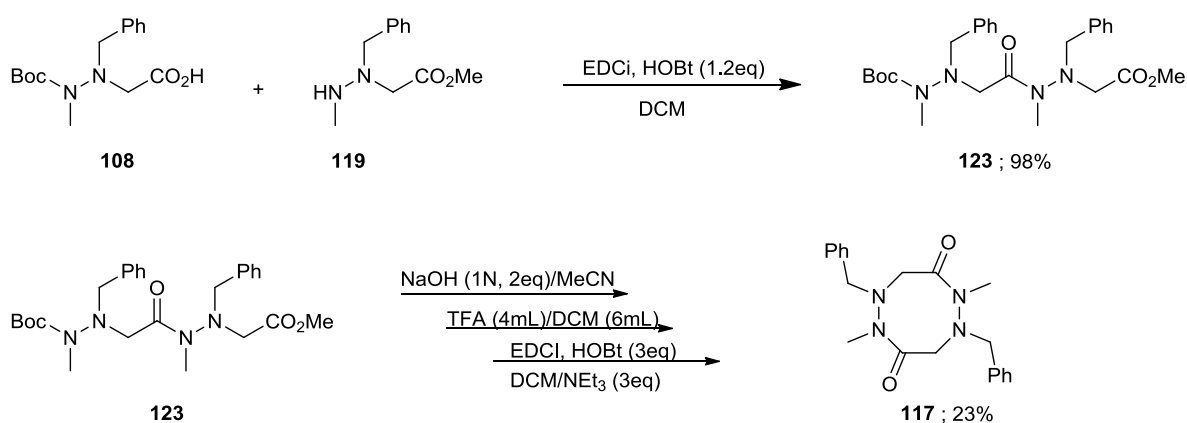
Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) 116 (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).





Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me)Bn) **116** entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

### Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$ **117**



La synthèse du monomère H(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **119** est décrite page 235.

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **108** (1eq, 2.45g, 8.3mmol) et H(NMe)-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **119** (1eq, 1.73g, 8.3mmol) solubilisés dans 20mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.2eq, 1.92g, 10.0mmol) et d'HOBt (1.2eq, 1.53g, 10.0mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn)<sub>2</sub>-OMe **123** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 98% (3.93g).

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn)<sub>2</sub>-OMe **123** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn)<sub>2</sub> **117** est obtenu par précipitation dans le toluène avec un rendement de 23%.

R.M.N. <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 2.96 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.52 (d,  $J$  = 12.9Hz, 2H, 2xCH<sub>B1</sub>), 3.89 (d,  $J$  = 12.7Hz, 2H, 2xCH<sub>B2</sub>), 4.01 (d,  $J$  = 12.9Hz, 2H, 2xCH<sub>A1</sub>), 4.01 (d,  $J$  = 12.7Hz, 2H, 2xCH<sub>A2</sub>), 7.28-7.33 (m, 10H, 10xCH<sub>ar</sub>).

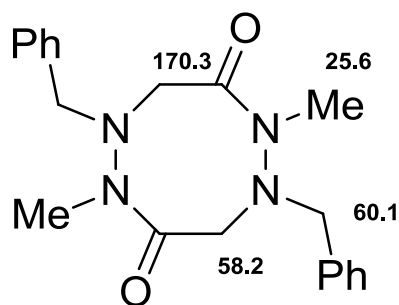
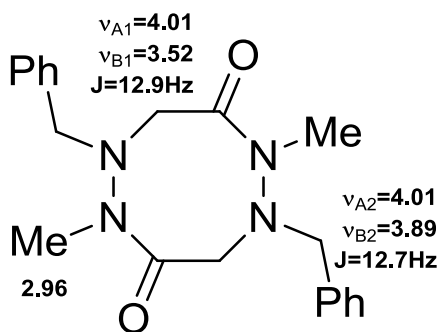
R.M.N. <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M, 298K)  $\delta$  (ppm) : 25.6 (2xCH<sub>3</sub>), 58.2 (2xCH<sub>2</sub>), 60.1 (2xCH<sub>2</sub>), 128.1 (2xCH<sub>p</sub>), 128.7 (4xCH), 129.0 (4xCH), 135.8 (2xC<sub>q</sub>), 170.3 (2xCO).

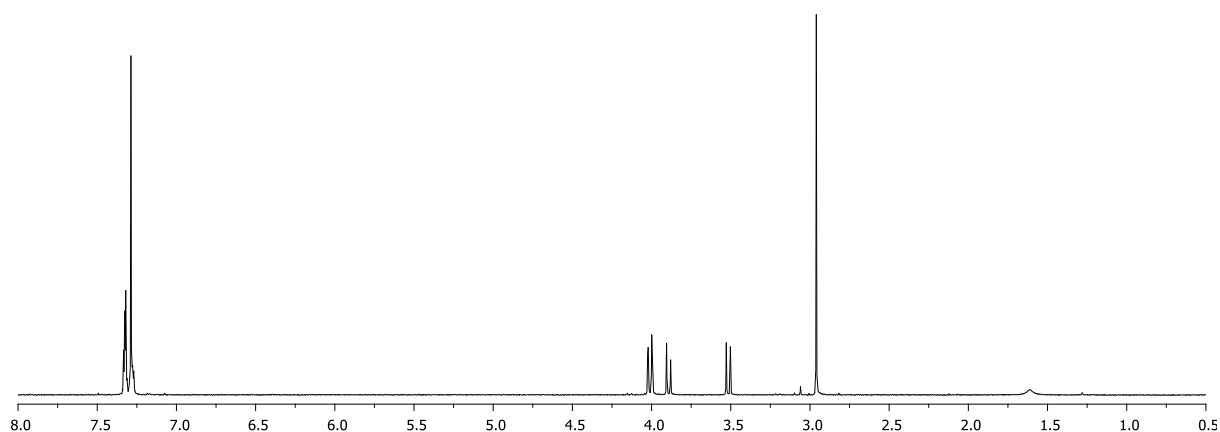
Spectrométrie de masse : [M+Na]<sup>+</sup> m/z théorique : 375.17970

m/z trouvé : 375.1797

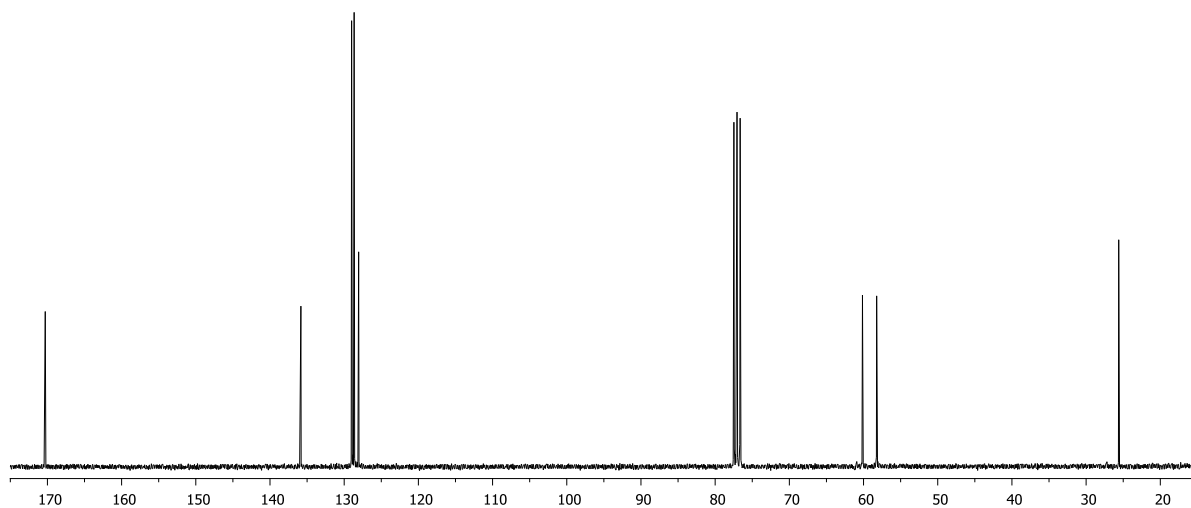
Masse moléculaire et formule brute : 352.438 g/mol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

Point de fusion 138-139°C.

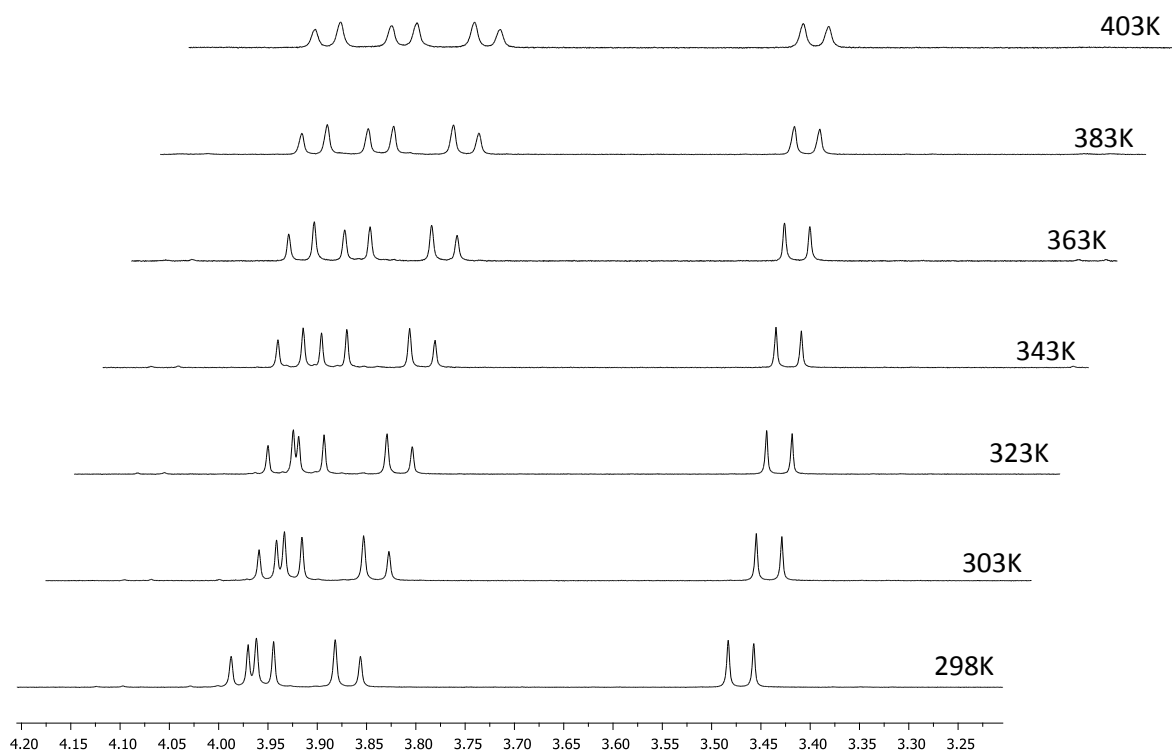




Spectre RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  117 (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

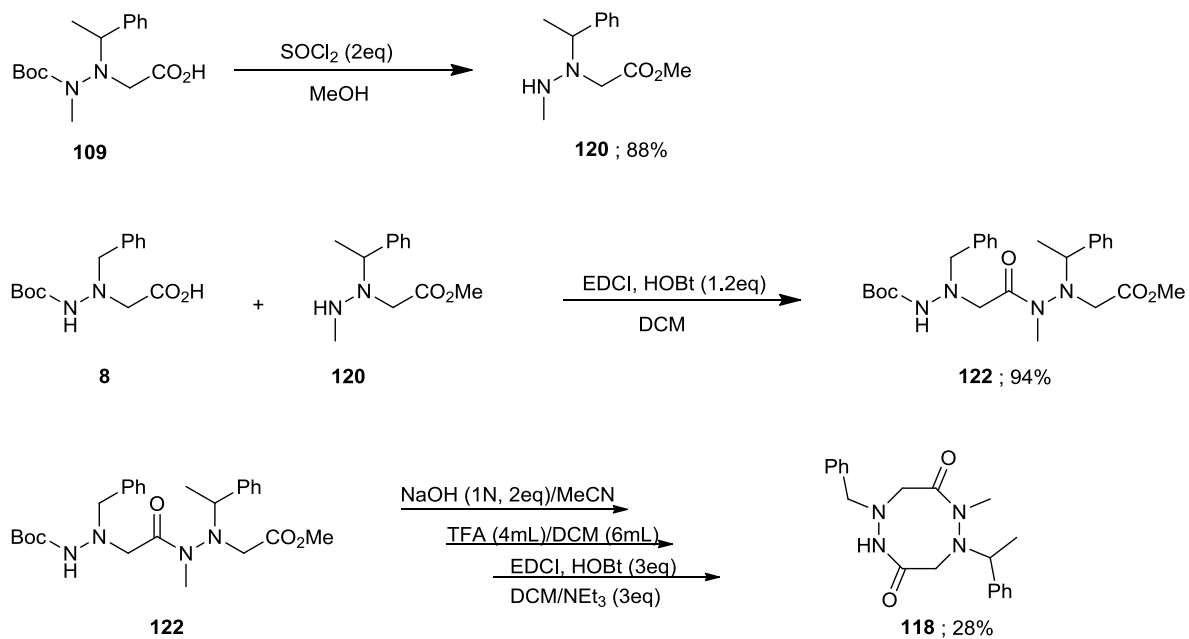


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  117 (75MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du cyclodimère aza- $\beta^3$ -(N(Me)Bn) $_2$  **117** entre 298K et 403K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

### Synthèse du dimère cyclique aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118**



Dans un ballon de 250mL, une inversion de protection avec du chlorure de thionyle (2eq, 4.92g, 40.2mmol) est effectuée sur le monomère Boc(NMe)-aza- $\beta^3$ -( $\alpha$ MePh)-OH **109** (1eq, 6.35g, 20.6mmol) solubilisé dans 25mL de méthanol selon la procédure décrite pages 162-163. Le monomère H(NMe)-aza- $\beta^3$ -( $\alpha$ MePh)-OMe **120** est obtenu sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 88% (4.00g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.43 (d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (d,  $J = 15\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{B}$ ), 3.55 (d,  $J = 15\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{A}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.11 (q,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H, CH), 7.23-7.35 (m, 5H,  $5\times\text{CH}_\text{ar}$ ).

Dans un ballon de 250mL, les monomères Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OH **8** (1eq, 5.00g, 17.9mmol) et H(NMe)-aza- $\beta^3$ -( $\alpha$ MePh)-OMe **120** (1eq, 3.96g, 17.9mmol) solubilisés dans 30mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.2eq, 4.17g, 21.5mmol) et d'HOBt (1.2eq, 3.43g, 21.5mmol) selon la procédure décrite page 163. Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh)-OMe **122** est obtenu sous la forme d'une huile orange avec un rendement de 88% (3.93g).

Le dimère Boc-aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh)-OMe **122** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cyclodimère aza- $\beta^3$ -(Bn-N(Me) $\alpha$ MePh) **118** est obtenu par précipitation dans le toluène avec un rendement de 28%.

Forme majoritaire : R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.34 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.21 (dd,  $J = 1.2\text{Hz}$ ,  $J = 13.8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{B1}$ ), 3.56 (d,  $J = 12.9\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{B2}$ ), 3.65 (d,  $J = 13.8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{A1}$ ), 3.86 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H, CH), 3.88 (d,  $J = 13\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{B3}$ ), 4.01 (d,  $J = 13\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{A3}$ ), 4.33 (d,  $J = 13\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_\text{A2}$ ), 6.37 (s, 1H, NH), 7.21-7.47 (m, 10H,  $10\times\text{CH}_\text{ar}$ ).

Forme majoritaire : R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.9 ( $\text{CH}_2$ ), 62.13 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $3\times\text{CH}$ ), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 127.6 ( $\text{CH}_\text{p}$ ), 128.1 ( $\text{CH}_\text{p}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_\text{m}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_\text{m}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_\text{o}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_\text{o}$ ), 135.5 ( $\text{CH}_\text{q}$ ), 141.9 ( $\text{CH}_\text{q}$ ), 170.9 (CO), 171.4 (CO).

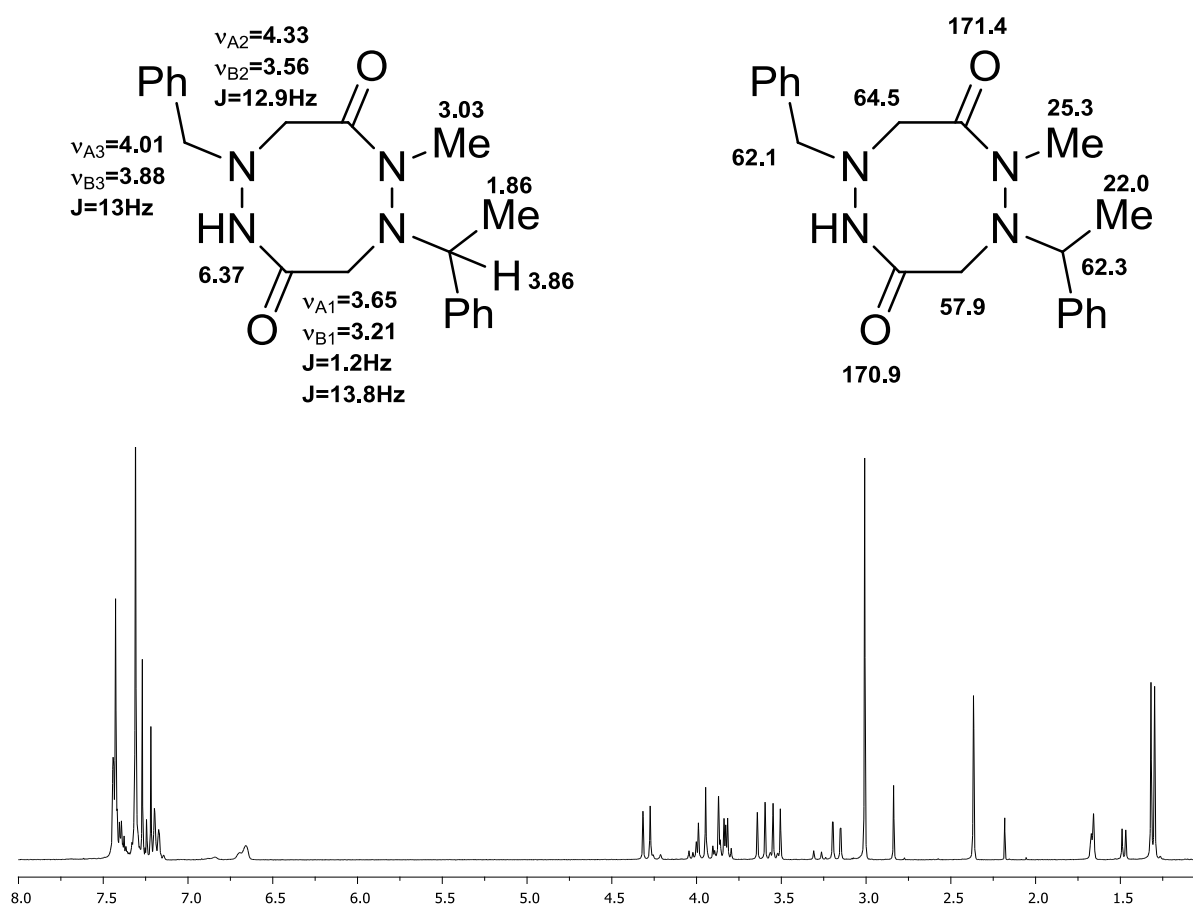
Les signaux de la forme minoritaire ne sont pas attribuables.

Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 375.17970

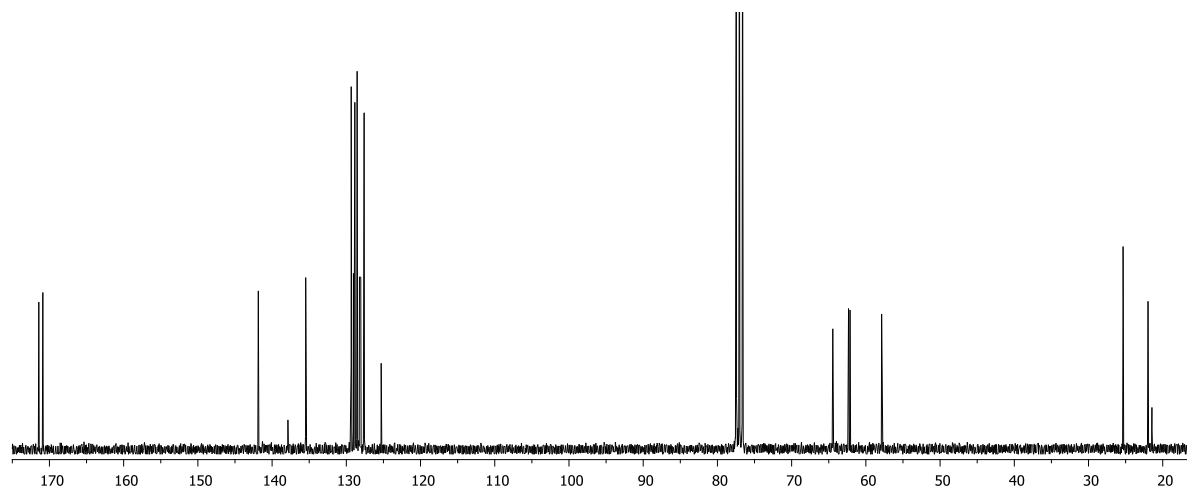
m/z trouvé : 375.1797

Masse moléculaire et formule brute : 352.438 g/mol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

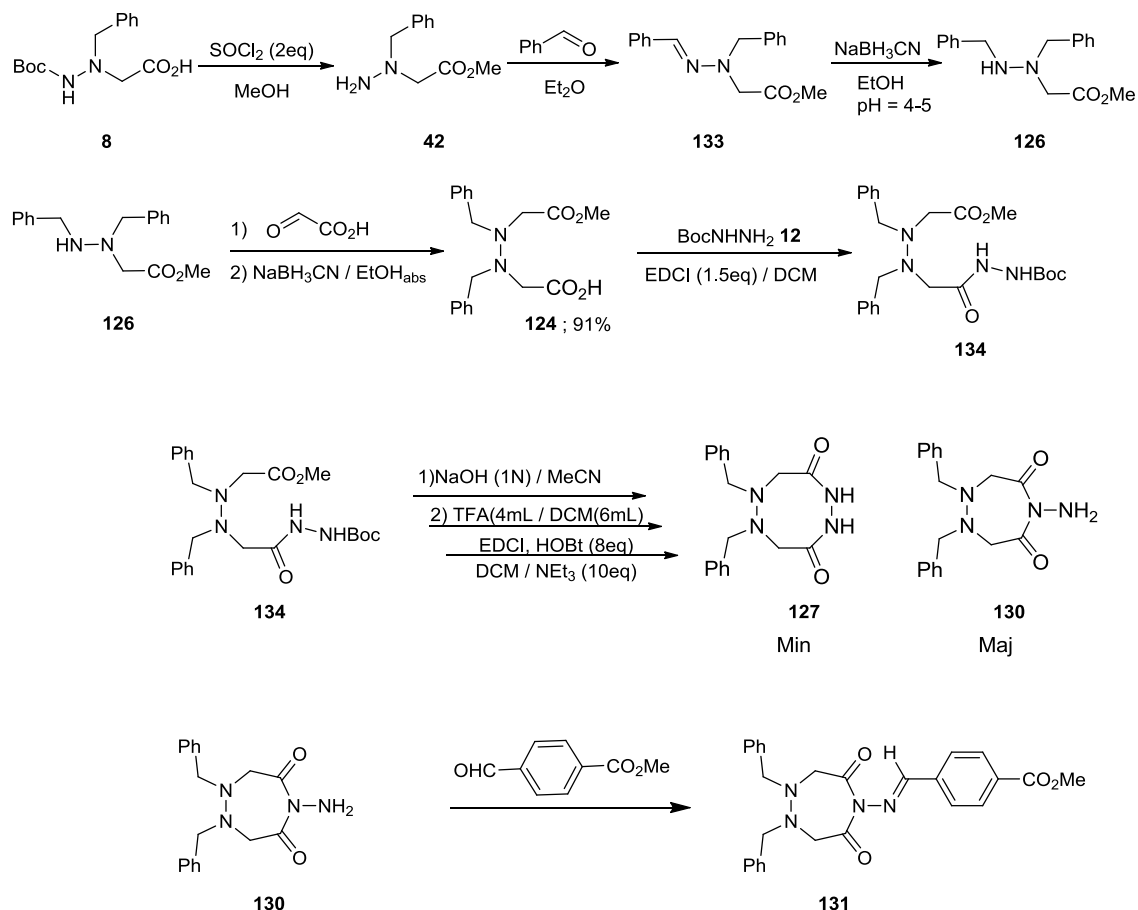
Point de fusion 131-133°C.



Spectre RMN <sup>1</sup>H du cyclodimère aza-β<sup>3</sup>-(Bn-N(Me)αMePh) 118 (500MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



Spectre RMN <sup>13</sup>C du cyclodimère aza-β<sup>3</sup>-(Bn-N(Me)αMePh) 118 (75MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).

**Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione **127** ( $R_1=R_2=H$ )**

La synthèse du monomère H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** est décrite page 192.

Dans un ballon de 100mL, le monomère H-aza- $\beta^3$ -(Bn)-OMe **42** (1eq, 3.11g, 16.0mmol) est solubilisé dans 20mL d'éther diéthylique. Le benzaldéhyde (1eq, 1.70g, 16.0mmol) ainsi qu'une spatule de sulfate de sodium sont ajoutés à la solution étherée puis le mélange est mis sous agitation magnétique. L'évolution de la condensation est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Après évaporation du solvant l'hydrazone **133** est obtenue sous forme d'huile claire avec un rendement quantitatif (4.52g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.12-7.47 (m, 11H,  $10\text{CH}_{\text{ar}}$  + CH).

Dans un ballon de 100mL, l'hydrazone **133** (1eq, 4.52g, 16.0mmol) est solubilisée dans 20mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (1.1eq, 1.11g, 17.6mmol) est additionné progressivement à la solution éthanolique. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. Le mélange est acidifié jusqu'à pH=1 (stable) avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). Le mélange est neutralisé avec de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre jusqu'à pH=7-8 (ajout de 10mL d'eau pour une meilleur solubilité). L'éthanol absolu est évaporé puis la phase aqueuse est extraite deux fois avec 20mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté puis le solvant est évaporé. L'hydrazine **126** est obtenue sous la forme d'huile pâle avec un rendement quantitatif (4.55g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (bs, 1H, NH), 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.25-7.32 (m, 10H,  $10\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

Dans un ballon de 250mL, l'hydrazine **126** (1eq, 4.30g, 15.1mmol) est solubilisée dans 40mL d'éthanol absolu puis le cyanoborohydrure de sodium (2eq, 1.90g, 30.2mmol) est additionné progressivement à la solution éthanolique. Après 10min sous agitation magnétique l'acide glyoxylique (2eq, 2.78g, 30.2mmol) est ajouté au mélange qui est laissé sous agitation magnétique pendant 1h. Le mélange est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH=1 (stable). Après 2h d'agitation de l'hydrogénocarbonate de sodium en poudre est ajouté jusqu'à pH=7-8 (ajout de 20mL d'eau pour une meilleur solubilité). Le solvant est évaporé puis la phase aqueuse est lavée avec 30mL d'éther diéthylique. Après séparation des phases la phase aqueuse est acidifiée avec une solution molaire d'acide chlorhydrique jusqu'à pH=3-4. Un solide précipite dans le milieu. Il est filtré sur fritté, rincé avec 20mL d'eau puis séché au dessiccateur. L'ester acide **124** est obtenu sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 91% (4.70g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.88 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23-7.38 (m, 10H,  $10\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 12.14 (bs, 1H, OH).



Dans un ballon de 100mL, l'ester acide **124** (1eq, 3.20g, 9.4mmol) et le tertibutylcarbazate **12** (1.2eq, 1.48g, 11.2mmol) solubilisés dans 15mL de dichlorométhane sont couplés en présence d'EDCI (1.5eq, 2.69g, 18.8mmol) selon la procédure décrite page 163. Le produit précipite à froid dans le toluène. Le solide est filtré sur fritté puis séché à l'étuve. Le composé **134** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 87% (3.69g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 1.48 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ), 3.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.21 (bs, 1H, NH), 7.23-7.38 (m, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 9.21 (s, 1H, NH).

Le composé **134** est cyclisé en seize heures selon la procédure décrite page 164. Le cycle **127** est obtenu en mélange avec le cycloheptane **130** que nous avons pu isoler par précipitation à froid dans l'isopropanol et identifier par condensation sur le para-méthoxycarbonyl-aldéhyde.

Le composé **130** (1eq) est solubilisé dans l'éther diéthylique puis le para-méthoxycarbonyl-aldéhyde (1eq) est ajouté à la solution étherée. Le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant deux heures puis le solvant est évaporé. L'hydrazone **131** est obtenue quantitativement.

**127** : R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.91 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 4.00 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 7.14-7.30 (m, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{ar}}$ )

**130** : R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.76 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.14-7.30 (m, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

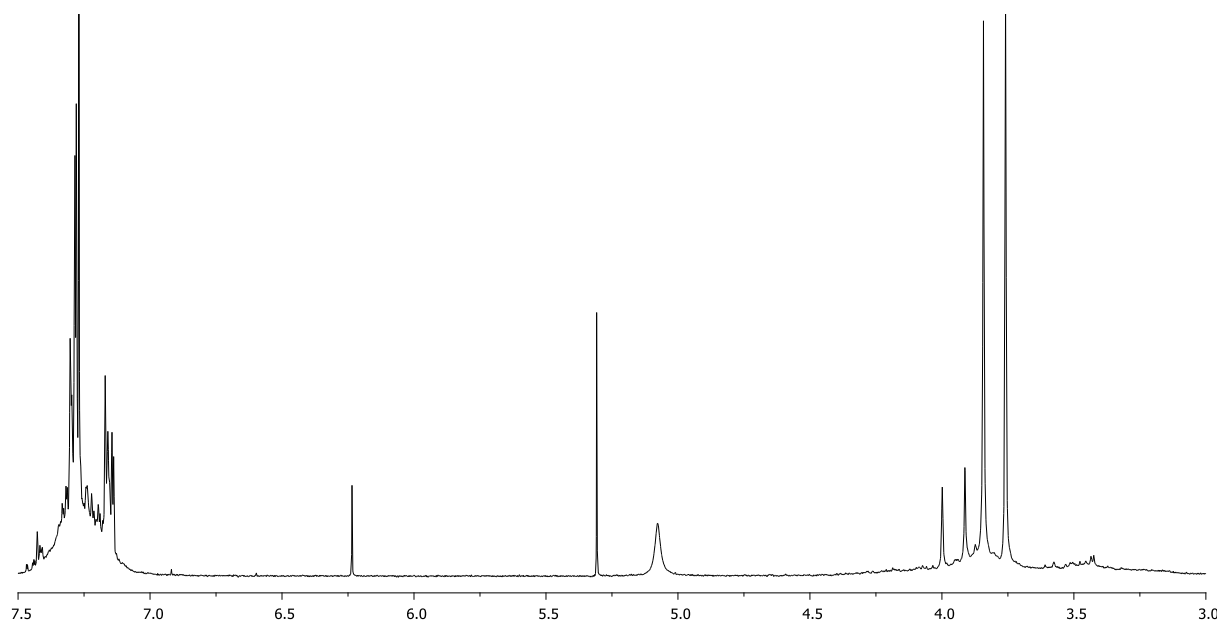
**131** : R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.88 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3.92 (s, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.16-7.34 (m, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.94-8.15 (m, 4H, 4x $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.46 (s, 1H, CH).

**127+130** : Spectrométrie de masse :  $[M+Na]^+$  m/z théorique : 347.1484

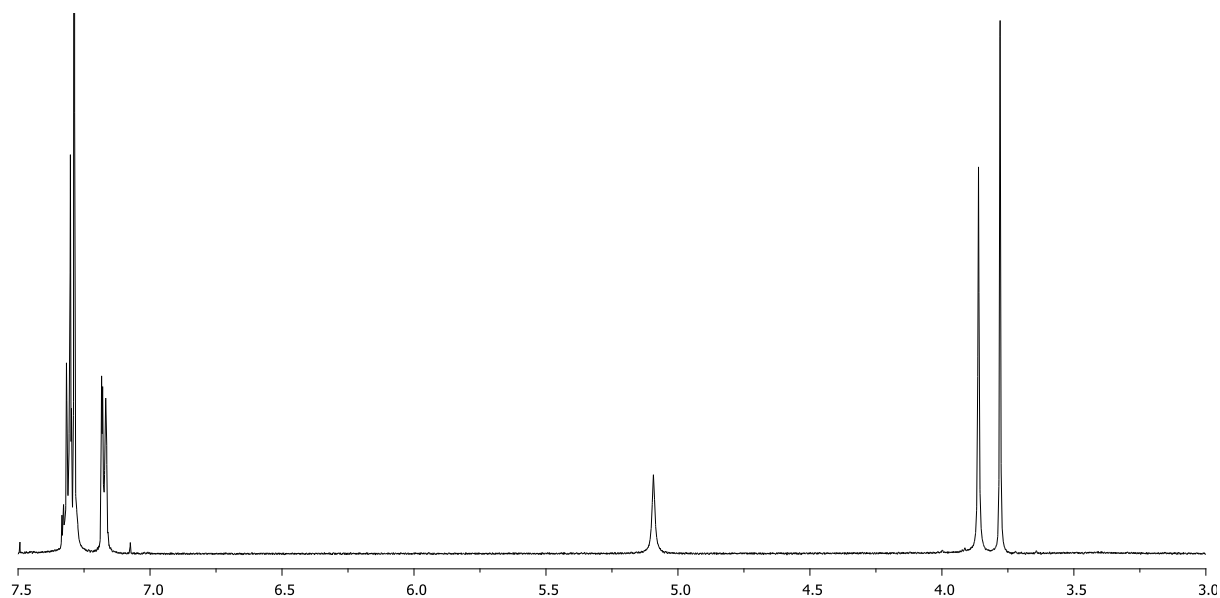
m/z trouvé : 347.1488

**131** : Spectrométrie de masse :  $[M+Na]^+$  m/z théorique : 493.18518

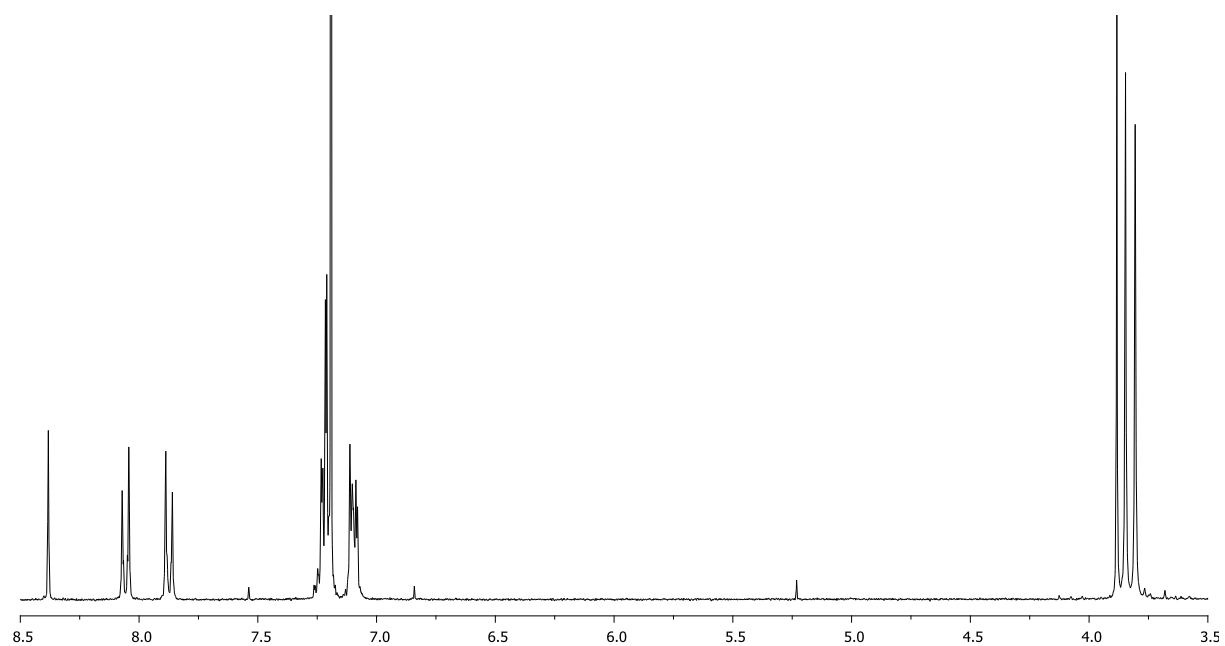
m/z trouvé : 493.1854



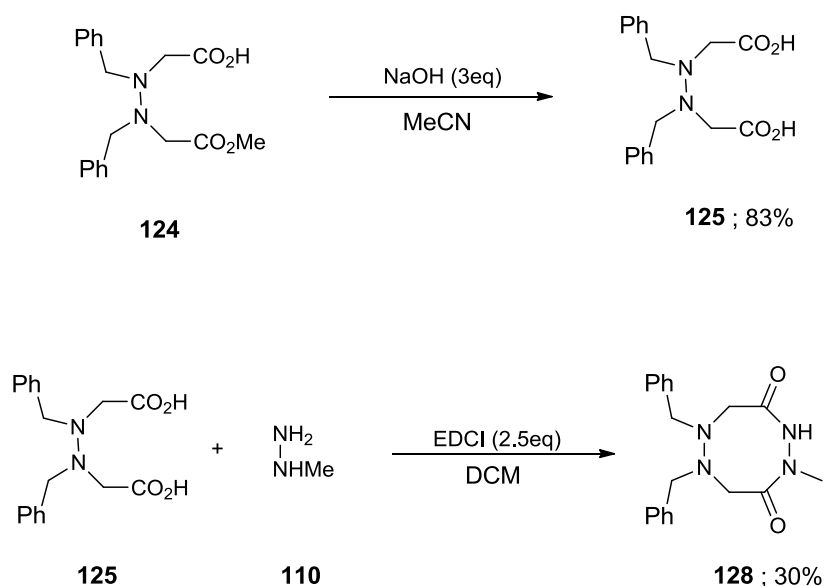
Spectre RMN  $^1\text{H}$  des composés 127 ( $R_1=R_2=\text{H}$ ) et 130 en mélange (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 130 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).



**Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 131 (300MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ).**

**Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione **128** ( $R_1=Me;R_2=H$ )**

Dans un ballon de 250mL, l'acide ester **124** (1eq, 4.24g, 12.4mmol) est mis en solution dans 75mL d'acétonitrile puis 37mL d'une solution de soude molaire (3eq, 37.2mmol) avant de laisser le mélange sous agitation magnétique pendant 4h. L'acétonitrile est évaporé puis la solution est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (2N). Le solide formé est filtré sur fritté, rincé avec de l'eau et enfin séché au dessiccateur. Le diacide **125** est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 83% (3.26g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.57 (s, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3.88 (s, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 7.25-7.36 (m, 10H,  $10\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

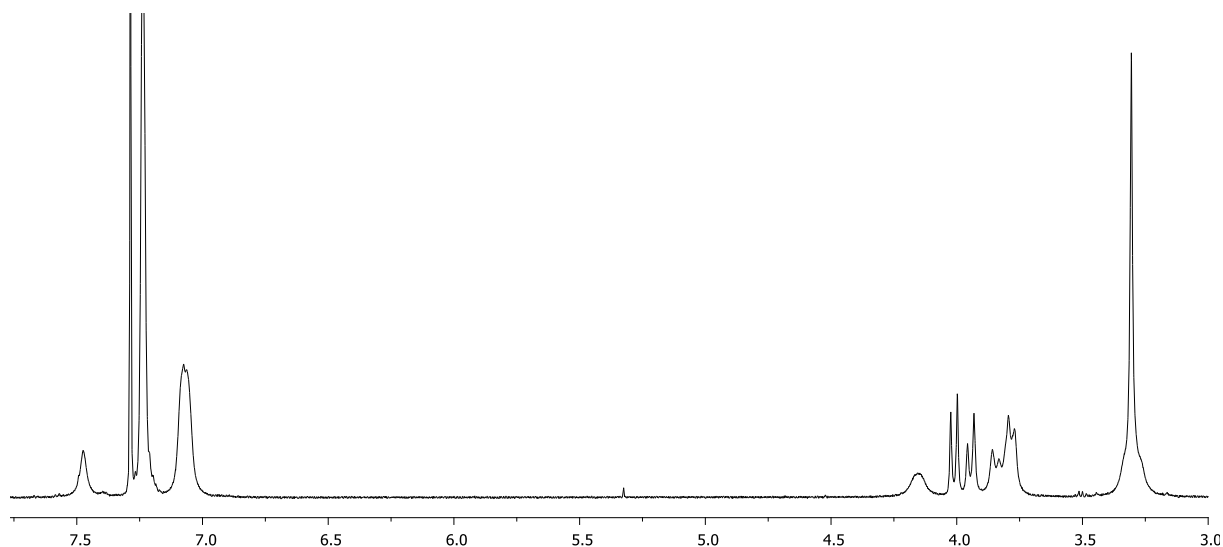
Dans un ballon de 250mL, le diacide **125** (1eq, 1.50g, 4.6mmol) est solubilisé dans 40mL de dichlorométhane puis l'EDCI (2.5eq, 2.19g, 11.4mmol) est ajouté. Après 15 min sous agitation magnétique la méthylhydrazine **110** (1.1eq, 0.23g, 5.0mmol) est additionnée au mélange. La solution est laissée sous agitation magnétique pendant 48h. Le volume de dichlorométhane est réduit à environ 20mL par évaporation puis 20mL d'eau sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation pendant 15min puis les phases sont séparées. La phase organique est séché sur sulfate de sodium, filtré sur fritté et enfin le solvant évaporé. Le cycle

**128** est obtenu sous forme d'une poudre blanche après précipitation dans l'éther diéthylique avec un rendement de 30% (0.46g).

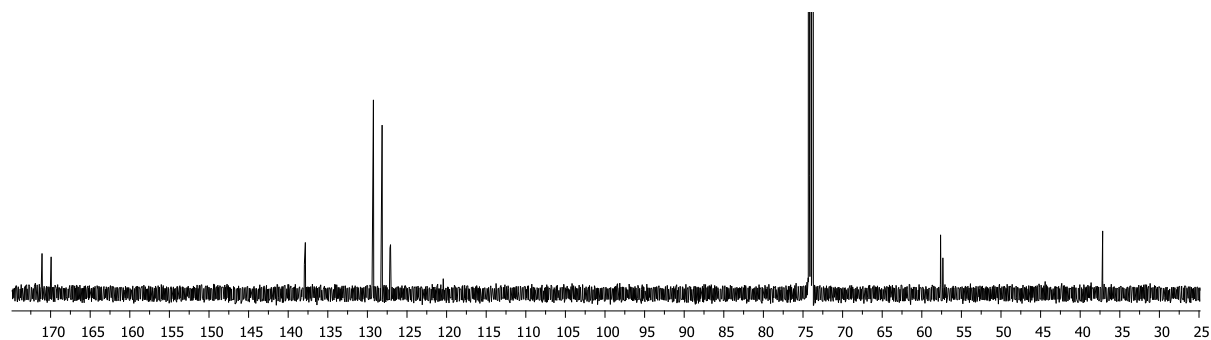
R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.29 (m, 5H,  $\text{CH}_3 + \text{CH}_{\text{B1}} + \text{CH}_{\text{A1}}$  ou  $\text{CH}_{\text{B2}}$ ), 3.77 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{B3}} + \text{CH}_{\text{A1}}$  ou  $\text{CH}_{\text{B2}}$ ), 3.83 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{B4}}$ ), 3.93 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{A4}}$ ), 3.99 (d,  $J = 13\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{A3}}$ ), 4.14 (bs, 1H,  $\text{CH}_{\text{A2}}$ ), 7.05-7.25 (m, 10H,  $10 \times \text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.46 (s, 1H, NH).

R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 333K)  $\delta$  (ppm) : 37.2 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 57.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 127.1 ( $2 \times \text{CH}_{\text{p}}$ ), 127.2 ( $2 \times \text{CH}_{\text{p}}$ ), 128.1 ( $4 \times \text{CH}_{\text{m}}$ ), 129.2 ( $4 \times \text{CH}_{\text{o}}$ ), 137.8 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ), 169.9 (CO), 171.1 (CO).

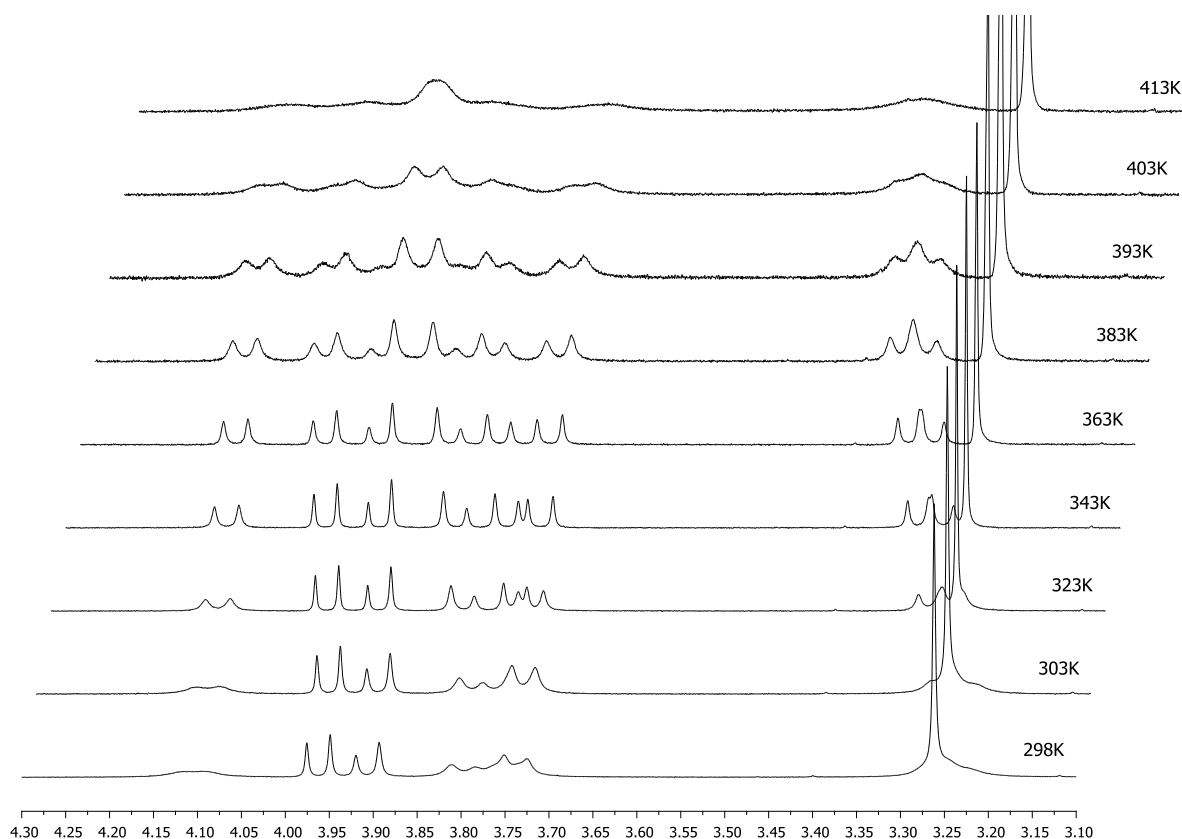
Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 361.16405  
m/z trouvé : 361.1643



Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 128 ( $\text{R}_1=\text{Me}$ ;  $\text{R}_2=\text{H}$ ) (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

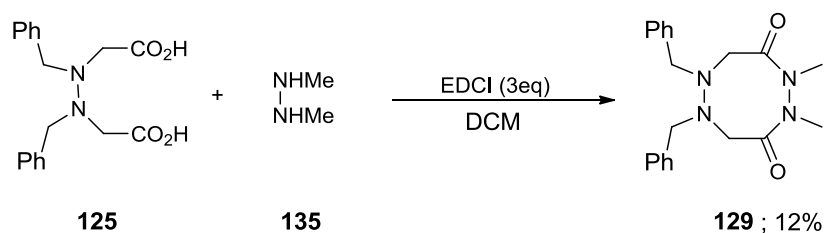


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 128 ( $\text{R}_1=\text{Me}$ ;  $\text{R}_2=\text{H}$ ) (125MHz, 333K,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectres RMN  $^1\text{H}$  du composé **128** ( $\text{R}_1=\text{Me}; \text{R}_2=\text{H}$ ) entre 298K et 413K (500MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).

### Synthèse du 2, 3, 6, 7-tétra-aza-cyclooctane-1,4dione **129** ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ )



La synthèse du diacide **125** est décrite page 249.

Dans un ballon de 250mL, le diacide **125** (1eq, 1.97g, 6.0mmol) est solubilisé dans 40mL de dichlorométhane puis l'EDCI (3eq, 3.45g, 18.0mmol) est ajouté. Après 15 min sous agitation magnétique le chlorhydrate de N,N'-diméthyle hydrazine **135** (1.1eq, 0.88g, 6.6mmol) et de la triéthylamine (2.2eq, 1.34g, 13.2mmol) sont additionnés au mélange. La solution est laissée sous agitation magnétique pendant 48h. Le volume de dichlorométhane est

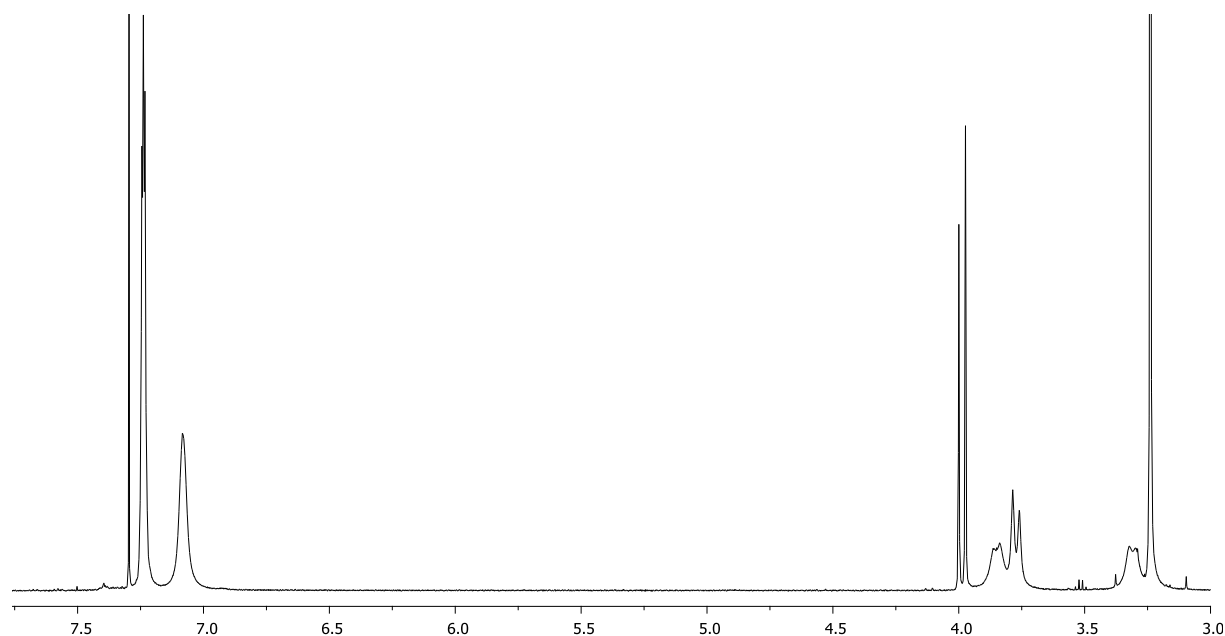
réduit à environ 20mL par évaporation puis 20mL d'eau sont ajoutés. Le mélange est laissé sous agitation pendant 15min puis les phases sont séparées. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtré sur fritté et enfin le solvant évaporé. Le cycle **129** est obtenu sous forme d'une poudre blanche après précipitation dans l'éther diéthylique avec un rendement de 12% (0.25g).

R.M.N.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 3.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{B1}}$ ), 3.75 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{B2}}$ ), 3.82 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{A1}}$ ), 3.96 (d,  $J = 13.2\text{Hz}$ , 2H,  $2\times\text{CH}_{\text{A2}}$ ), 7.06-7.21 (m, 10H,  $10\times\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

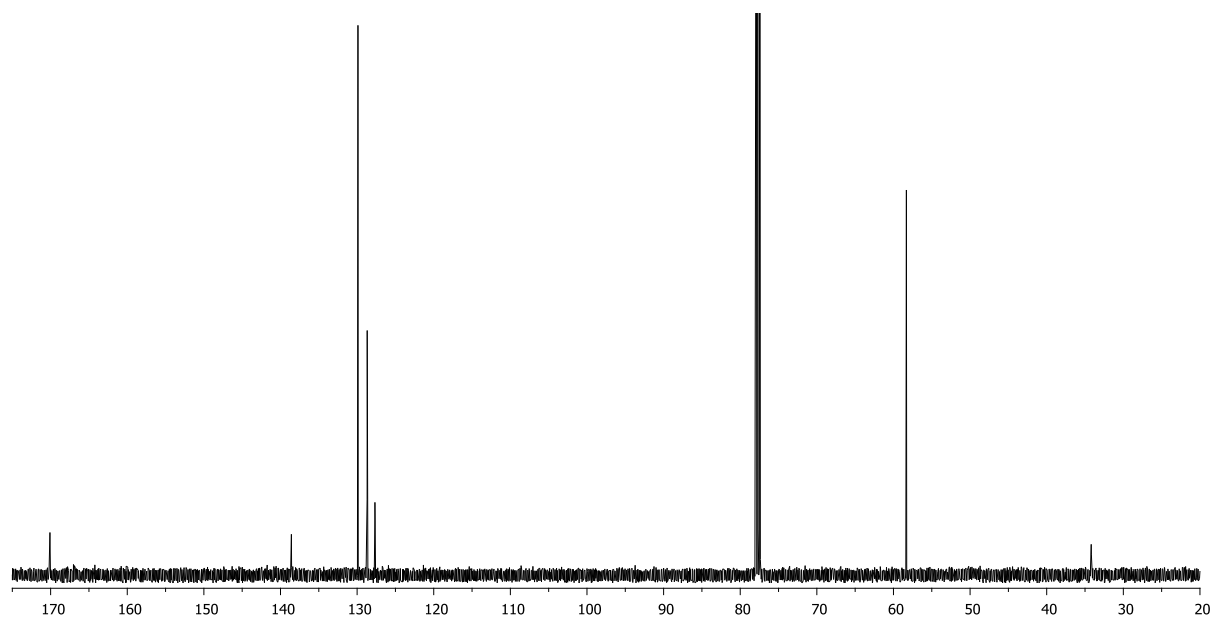
R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ , 298K)  $\delta$  (ppm) : 34.2, 58.3, 127.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{p}}$ ), 128.7 ( $4\times\text{CH}_{\text{m}}$ ), 129.9 ( $4\times\text{CH}_{\text{o}}$ ), 138.6 ( $2\times\text{C}$ ), 170.1 ( $2\times\text{CO}$ ).

Spectrométrie de masse :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z théorique : 375.1797

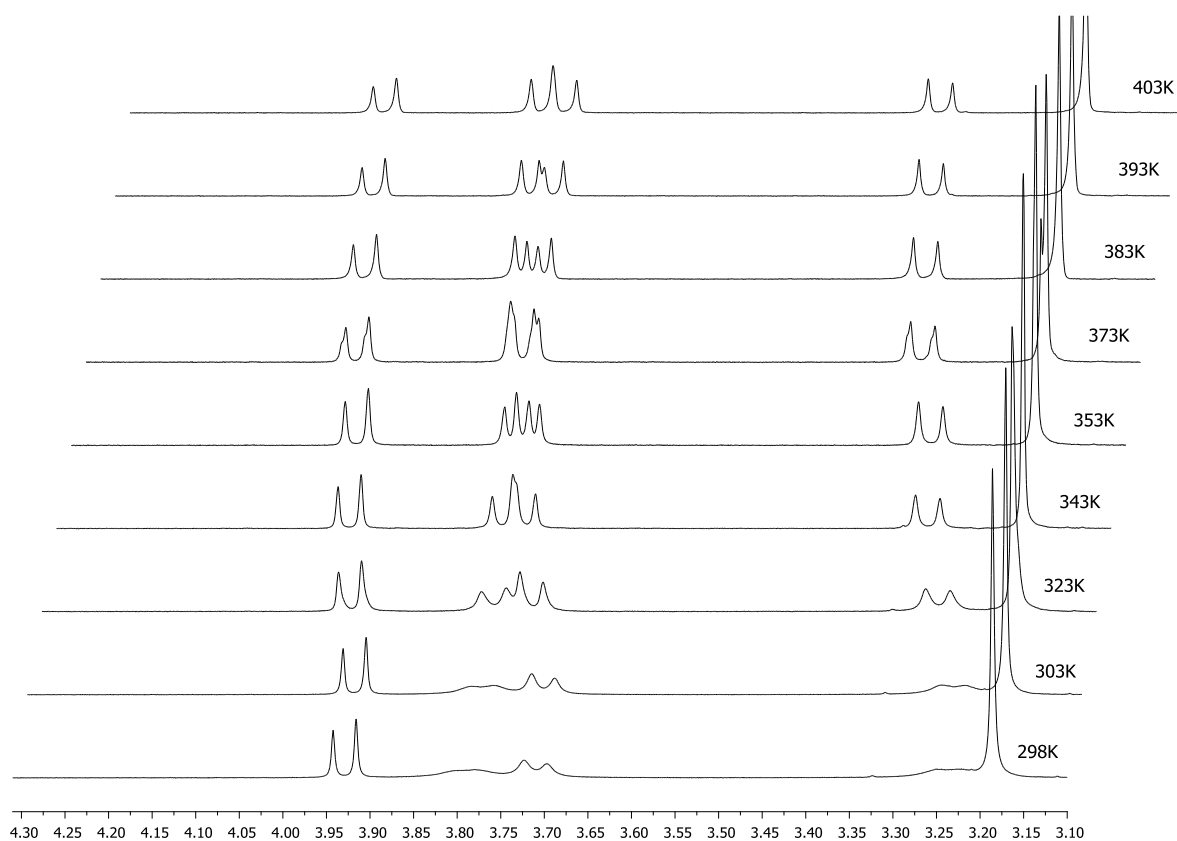
m/z trouvé : 375.1796



Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 129 ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ ) (500MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ ,  $10^{-2}\text{M}$ ).



Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 129 (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me) (125MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



Spectres RMN <sup>1</sup>H du composé 129 (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me) entre 298K et 413K (500MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 10<sup>-2</sup>M).



## **Références Bibliographiques**

- [1] Ralph, E.; Weston, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2645–2648.
- [2] Bock, H.; Göbel, I.; Havlas, Z. *Angew. Chem.* **1991**, 50, 1989–1992.
- [3] Bürger, H.; Niepel, H.; Pawelke, G.; Oberhammer, H. *J. Mol. Struct.* **1979**, 54, 159–174.
- [4] Anderson, D.; Rankin, D.; Robertson, H. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1990**, 161–164.
- [5] Trapp, O.; Schurig, V. *Chirality* **2002**, 14, 465–470.
- [6] Trapp, O.; Schurig, V.; Kostyanovsky, R. G. *Chemistry* **2004**, 10, 951–957.
- [7] Hantzsch, A.; Werner, A. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1243–1253.
- [8] Meisenheimer, Jakob; Angermann, Luise; Finn, Oskar; Vieweg, E. *Ber.Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1744–1759.
- [9] Meisenheimer, J.; Chou, L.-H. *Liebigs Ann* **1939**, 539, 70–77.
- [10] Mole, J. D. C.; Turner, E. E. *Chem. Ind.* **1939**, 58, 582.
- [11] Adams, R.; Cairns, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 127, 2464–2467.
- [12] Kincaid, J. F.; Henriques Jr, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 313, 1474–1477.
- [13] Bottini, A.; Roberts, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5203–5208.
- [14] Bottini, A. T.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5126.
- [15] Elderfield, R.; Hageman, H. *J. Org. Chem.* **1949**, 605–637.
- [16] Scheiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 1153, 988–992.
- [17] Bottini, A.; King, B.; Olsen, R. *J. Org. Chem.* **1963**, 5943, 109–111.
- [18] Brois, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 508–509.
- [19] Loewenstein, A.; Neumer, J. F.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3599–3601.
- [20] Andose, J.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 4050–4056.
- [21] Bystrov, V. F.; Kostyanovsky, R. G.; Pan'skin, O. A.; Stepanyants, A. U.; Yuzhakova, O. A. *Opt. i Spektrosk.* **1965**, 19, 217–228.
- [22] Brois, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 506–508.
- [23] Brois, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 57, 5997–6000.
- [24] Kostyanovsky, R. G.; Korepin, A. G.; Galkin, P. V.; El'natanov, Y. I.; Kadorkina, G. K.; Chervin, I. I.; Kostyanovsky, V. R. *Mendeleev Commun.* **1995**, 5, 216–217.
- [25] Kostyanovsky, R. G.; Kadorkina, G. K.; Kostyanovsky, V. R.; Shurig, V.; Trapp, O. *Angew. Chemie.* **2000**, 2938–2940.
- [26] Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 57, 5739–5754.
- [27] Vidal, J.; Hannachi, J.-C.; Hourdin, G.; Mulatier, J.-C.; Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8845–8848.
- [28] Boyd, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 43, 4561–4564.

- [29] Montanari, F.; Moretti, I.; Torre, G. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1969**, 1086–1087.
- [30] Mannschreck, A.; Radeaglia, R.; Gründemann, E.; Ohme, R. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1778–1785.
- [31] Häkli, H.; Mintas, M.; Mannschreck, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2028–2035.
- [32] Hall, J.H.; Bigard, W. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2785–2788.
- [33] Baker, V. J.; Katritzky, A. R.; Majoral, J-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, *11*, 1191–1193.
- [34] Trapp, O.; Sahraoui, L.; Hofstadt, W.; Könen, W. *Chirality* **2010**, *291*, 284–291.
- [35] Saunders, M.; Yamada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3626.
- [36] Davies, M. W.; Shipman, M.; Tucker, J. H. R.; Walsh, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14260–14261.
- [37] Hoang, C. T.; Prokes, I.; Clarkson, G. J.; Rowland, M. J.; Tucker, J. H. R.; Shipman, M.; Walsh, T. R. *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 2509–2511.
- [38] Davies, M. W.; Clarke, A. J.; Clarkson, G. J.; Shipman, M.; Tucker, J. H. R. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**, 5078–5080.
- [39] Pelz, K. A.; White, P. S.; Gagne, M. R.; Hill, C.; Carolina, N. *Organometallics*. **2004**, *23*, 3210–3217.
- [40] Knapp, S.; Toby, B. H.; Sebastian, M.; Krogh-jespersen, K.; Potenza, J. A. *J. Org. Chem.* **1981**, 2490–2497.
- [41] a) Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 9367–9371. b) Hamper, B. C.; Kolodziej, S.; Scates, A. M.; Smith, R. G.; Cortez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 708–718. c) Barron, E.; Zuckermann, R. N. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 681–687. d) Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Caumes, C.; De Santis, E.; Edwards, A.; Taillefumier, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4100–4103. e) De Santis, E.; Hjelmgaard, T.; Faure, S.; Roy, O.; Didierjean, C.; Alexander, B. D.; Siligardi, G.; Hussain, R.; Jávorfí, T.; Edwards, A.; Taillefumier, C. *Amino Acids*. **2011**, *41*, 663–672.
- [42] Marraud, M.; Dupont, V.; Grand, V.; Zerkout, S.; Lecoq, A.; Boussard, G.; Vidal, J.; Collet, A.; Aubry, A. *Biopolymers*. 1993, *33*, 1135–1148.
- [43] Salaün, A.; Potel, M.; Roisnel, T.; Gall, P.; Le Grel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6499–6502.

- [44] a) Simo, C.; Salaün, A.; Arnarez, C.; Delemotte, L.; Haegy, A.; Kachmar, A.; Laurent, A. D.; Thomas, J.; Jamart-Grégoire, B.; Le Grel, P.; Hocquet, A. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2008**, 869, 41–46. b) Dabbagh, H. A.; Rasti, E.; Hocquet, A.; Le Grel, P. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, 911, 92–97. c) Dabbagh, H. A.; Rasti, E.; Le Grel, P.; Hocquet, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2322–2330.
- [45] Kubasik, M.; Blom, A. *Chembiochem* **2005**, 6, 1187–90.
- [46] Clayden, J.; Castellanos, A. *Angew. Chem.* **2009**, 48, 5962–5965.
- [47] Byrne, L.; Solà, J.; Boddaert, T.; Marcelli, T.; Adams, R. W.; Morris, G. a; Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 151–155.
- [48] Salaün, A.; Claudon, P.; Grel, B. Le; Potel, M.; Guichard, G.; Jamart-Gregoire, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14521–14525.
- [49] Salaün, A.; Thèse de doctorat; *Université de Rennes 1*; **2005**, 76–80, 134–136
- [50] Salaün, A.; Thèse de doctorat; *Université de Rennes 1*; **2005**, 137–142
- [51] Salaün, A.; Thèse de doctorat; *Université de Rennes 1*; **2005**, 118
- [52] Vass, E.; Hollósi, M.; Besson, F.; Buchet, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1917–1954
- [53] Khaled. M. A.; Sugano, H.; Urray, D. A. *Biochim. Biophys. Acta.* **1979**, 577, 273.
- [54] Asakawa, N.; Kuroki, S.; Kurosu, H.; Ando, I.; Shoji, A.; Ozaki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3261–3265.
- [55] Hetényi, A.; Tóth, G. K.; Somlai, C.; Vass, E.; Martinek, T. A; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10736–10741.
- [56] Yang, D.; Li, B.; Ng, F.F.; Yan, Y.L.; Qu, J.; Wu, Y.D. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7303–7312.
- [57] Mocquet, C. Thèse de doctorat, *Université de Rennes 1*, **2009**, 117–123
- [58] Moussodia, R.-F.; Acherar, S.; Bordessa, A.; Vanderesse, R.; Jamart-Gregoire, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 68, 4682–4692.
- [59] Le Grel, P.; Asprogenidi, A.; Huez, P.; Le Grel, B.; Salaün, A.; Roisnel, T.; Potel, M.; Rasti, E.; Hocquet, A. *Chirality* **2013**, 25, 341–349.
- [60] Le Grel, P.; Salaün, A.; Mocquet, C.; Le Grel, B.; Roisnel, T.; Potel, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8756–8767.